

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

80

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GAUTHÉ Adolphe-Pierre

né le 13 Décembre 1924 à PARIS (IX^{me})

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

**Contribution à l'étude des Carcinoïdes
avec Syndrome Vasomoteur**

Présentation d'une observation de Carcinoïdose

Président : M. J. DELARUE, Professeur

IMPRIMERIE DIEPPOISE
7, Rue Victor-Hugo, Dieppe (Seine-Maritime)
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

Nom du Candidat : **GAUTHÉ**

Prénoms : **Adolphe-Pierre**

(éventuellement) :

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

Présentée et soutenue publiquement le

19

1

GAUTHE (Adolphe-Pierre). —
Contribution à l'étude des Carci-
noïdes avec Syndrome Vasomo-
teur. Présentation d'une obser-
vation de Carcinoïdose.

Dieppe, Ed. Imprimerie Dieppoise. 1958.
in-8°, 67 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1958-

N°)

2

GAUTHE (Adolphe-Pierre). —
Contribution à l'étude des Carci-
noïdes avec Syndrome Vasomo-
teur. Présentation d'une obser-
vation de Carcinoïdose.

Dieppe, Ed. Imprimerie Dieppoise. 1958.
in-8°, 67 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1958-

N°)

3

GAUTHE (Adolphe-Pierre). —
Contribution à l'étude des Carci-
noïdes avec Syndrome Vasomo-
teur. Présentation d'une obser-
vation de Carcinoïdose.

Dieppe, Ed. Imprimerie Dieppoise. 1958.
in-8°, 67 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1958-

N°)

4

GAUTHE (Adolphe-Pierre). —
Contribution à l'étude des Carci-
noïdes avec Syndrome Vasomo-
teur. Présentation d'une obser-
vation de Carcinoïdose.

Dieppe, Ed. Imprimerie Dieppoise. 1958.
in-8°, 67 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1958-

N°)

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.	
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	Salpêtrière
	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	FÈVRE (M.)
	MONOD (R.)
	FUNCK-BRENTANO (P.)
	DEGOS (R.)
	CATHALA (J.)
	MOLLARET (P.)
	DELAY (J.)
	HÄMBURGER (J.)
	CHEVALLIER (P.)
	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
	DEBRAY (C.)
	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques médicales	BOULIN (R.)
	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Clinique médicale propédeutique	LANTUEJOL (P.)
	RENARD (G.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	AUBIN (A.)
	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	HEUYER (C.)
	LELONG (M.)
Cliniques obstétricales	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	SÉNÈQUE (J.)
	LEMAIRE (A.)
Clinique ophtalmologique	FEY (B.)
	GIROUD (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LAMY (M.)
	SOULIÉ (P.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	VERNE (J.)
	TURPIN (R.)
Clinique psychiatrique infantile	JOANON (C.)
	PIÉDELÈVRE (R.)
Clinique de puériculture	DESOILLE (H.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	
Clinique stomatologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique urologique	
Embryologie	
Génétique médicale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Histologie	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Médecine du Travail	

Parasitologie et histoire naturelle médicale	MM.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT (J.)
Pédiatrie sociale	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	MARIE (J.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	HAZARD (R.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	BINET (L.)
Radiologie médicale	STROHL (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale ..	{ DUBOST (C.)
	{ CABROL (C.)		{ FAUREL (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ FLABEAU (F.)
	{ OLIVIER (G.)		{ GERMAIN (A.)
Anatomie pathologique ..	{ GAUTHIER-VILLARS	Pathologie expérimentale ..	{ GOSSET (J.)
	{ (Mlle P.) pr. s. ch.		{ LAURENCE (G.)
	{ BUSSE (F.)		{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ GOUYGOU (Ch.)		{ MATHEY (J.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch.	Pathologie médicale ..	{ OLIVIER (Cl.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ POILLEUX (F.)
	{ ETTORI (J.) pr. s. ch.		{ THOMERET (G.)
	{ DESGREZ (P.)		{ VERNE (J. M.)
Biochimie médicale ...	{ POLONOVSKI (J.)	Pédiatrie	{ LÉPER (J.)
	{ SCHAPIRA (R.)		{ MAURICE (P.)
	{ BOURLIÈRE (F.)		{ BOUDIN (G.)
	{ DUPERRAT (F.)		{ BOUVIER (J. B.)
Biologie médicale	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Pharmacologie	{ BRICAIRE (H.)
	{ GOIJARD (R.)		{ BRISSAUD (H.)
	{ N...		{ CASTAIGNE (P.)
	{ N...		{ CONTE (M.)
Hydrologie	{ CORNET (A.)	Physiologie	{ DEROT (M.)
	{ BOYER (J.) pr. s. ch.		{ DOMART (A.)
	{ DEPARIS (M.) pr. s. ch.		{ LAMOTTE (M.)
	{ BASTIN (R.)		{ LAROCHE (C. P.)
Maladie infectieuses ..	{ DEROBERT (L.) pr. s. ch.	Physique médicale	{ MACREZ (Cl.)
	{ GAULTIER (M.)		{ MILLIEZ (P.)
	{ HADENGUE (A.)		{ PÉQUIGNOT (H.)
	{ ALBAHARY (C.)		{ PERRAULT (M.)
Médecine légale	{ DAVID (M.)	Pneumo-Phtisiologie ...	{ RAMBERT (P.)
	{ LHERMITTE (F.)		{ ROYER (P.)
	{ GRASSET (J.)		{ THIEFFRY (St.)
	{ LE LORIER (G.)		{ TURIAF (J.)
Obstétrique	{ LEPAGE (F.)	Psychiatrie	{ WOLFROMM (R.)
	{ MERGER (R.)		{ N...
	{ MORIN (P.)		{ JOSEPH (R.)
	{ RAVINA (J.)		{ MOZZICONACCI (P.)
Ophtalmologie	{ ROBEY (M.)	Psychiatrie infantile ..	{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ BRÉGEAT (P.)		{ CHEYMOL (J.) pr. s. ch.
	{ DESVIGNES (P.)		{ LEVY (Mlle J.) pr. s. ch.
	{ JUDET (R.)		{ BARJETON (D.) pr. s. ch.
Orthopédie	{ AUBRY (M.)	Rhumatologie	{ PARROT (J.) pr. s. ch.
	{ MADURO (R.)		{ DEJOURS (P.)
	{ BRUMPT (L. C.)		{ DJOURNO (A.) pr. s. ch.
	{ CHABAUD (A.)		{ GOUGEROT (L.)
Parasitologie	{ ABOULKER (P.)	Stomatologie	{ KREIS (B.)
	{ BARCAT (J.)		{ PICHOT (P.)
	{ BAUMANN (J.)		{ MICHAUX (L.)
	{ CAUCHOIX (J.)		{ DELBARRE (F.)
Pathologie chirurgicale ..		Thérapeutique	{ CERNÉA (P.)
			{ CHAPUT (Mme A.)
			{ CHASSAGNE (P.)
			{ KUSS (R.)

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.**

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	AMELINE (A.)	Clinique neurologique .	DE SÈZE (S.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale ..	MAYER (M.)
	LÉGER (L.)		
	PADOVANI (P.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique piédiatrique ..	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) pr. s. ch.	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON (A.)
Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
	{ LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur J. DELARUE

*Qui nous fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

En témoignage de notre respectueuse admiration.

A notre Maître Monsieur le Professeur R. LAUMONIER

*Qui nous a permis la réalisation de ce travail
et nous a accueilli dans son Laboratoire avec
une bienveillance sans cesse renouvelée.*

*En témoignage de notre gratitude et de notre
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur Y. GEFFROY

*En reconnaissance de l'aide précieuse qu'il
nous a apportée.*

A Monsieur le Professeur P. CARTIER

*En remerciement pour les renseignements et
les conseils qu'il a bien voulu nous donner.*

A notre Maître Monsieur le Docteur G. POTEZ

Médecin des Hôpitaux de Rouen

Dont l'accueil bienveillant et les conseils éclairés nous ont été un précieux encouragement dans la réalisation de nos études médicales.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE ROUEN

Monsieur le Docteur FLOURENS, Chirurgien des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur FLEURY, Médecin des Hôpitaux de Rouen,
Directeur de l'Ecole de Médecine de Rouen.

Monsieur le Professeur STEWART, Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur DORDAIN, Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur LAURÉ, Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur J. PETIT, Chirurgien des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur RAMBERT, Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Monsieur le Docteur REVERSE, Médecin des Hôpitaux de Rouen.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

et en particulier

A Monsieur le Professeur PICON

En témoignage de notre reconnaissance pour tous les enseignements qu'il nous a donné au cours de nos quatre années d'internat.

A Monsieur le Docteur BOLTANZKI

Qui nous a ouvert son Service et son Laboratoire avec bienveillance et nous a incité à entreprendre nos études médicales.

A MES AMIS

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Le terme de carcinoïde a été introduit en 1907 par Oberndorfer, et appliqué à certaines tumeurs du tube digestif déjà observées au préalable par Lubarsch. Oberndorfer a substitué à la dénomination de Lubarsch qui les appelait « carcinomes » celle de carcinoïde, parce que leur évolution ne permettait pas de les considérer comme des tumeurs malignes.

Les carcinoïdes sont donc connus depuis longtemps des anatomopathologistes et jusqu'alors ces tumeurs n'avaient pratiquement donné lieu qu'à des études histologiques.

Il était habituel de les considérer comme des tumeurs peu évolutives, en principe bénignes. En effet, on les rencontrait surtout sur les pièces d'exérèses, d'appendicectomies et leur présence ne s'accompagnait pratiquement jamais de récidives ultérieures.

Les caractères histologiques de ces tumeurs permettaient d'en faire le diagnostic aisément, car, comme l'avait montré P. Masson, les cellules tumorales avaient la propriété de fixer intensément les sels d'argent.

La notion de bénignité de ces tumeurs argentaffines dû ultérieurement être révisée à la suite de plusieurs observations d'essaimages hépatiques et péritonéaux, consécutifs le plus souvent à des tumeurs carcinoïdes du grêle.

Mais il fallut attendre 1951 pour qu'apparaisse la notion nouvelle de l'influence de ces tumeurs sur l'organisme tout entier lorsqu'elles s'accompagnent de métastases hépatiques.

Ces modifications générales, consécutives à la présence de tumeurs carcinoïdes métastatiques du foie, étaient jusqu'alors passées inaperçues probablement du fait même de leur inconstance.

On sait maintenant que certaines de ces tumeurs peuvent s'accompagner d'un syndrome assez particulier se traduisant par des manifestations vasomotrices spectaculaires.

Le mérite d'avoir mis en valeur l'association de ce syndrome clinique avec les tumeurs argentaffines du tractus digestif, revient aux auteurs scandinaves. C'est, en effet, en 1951 que Biörk, Axen, Thorson, Björkman et Waldenström purent faire l'observation princeps qu'ils publièrent en 1952, et émettre l'hypothèse que la tumeur carcinoïde devait être responsable des troubles généraux observés.

Nous verrons que le résultat des recherches ultérieures leur donna pleinement raison.

Depuis lors, de nombreuses observations étrangères ont permis de reconnaître la signification de ce syndrome en mettant en évidence les caractères biologiques qui s'y associent.

En France, un certain nombre d'études générales ont été faites à ce sujet en 1956 et 1957, mais il ne nous semble pas que des observations cliniques détaillées aient été rapportées.

C'est pourquoi nous allons nous efforcer, à la lumière de l'observation qui va suivre, de réaliser une étude clinique, anatomo-pathologique et biologique de ce « syndrome carcinoïde », c'est-à-dire de l'ensemble des manifestations pathologiques consécutives à la présence de carcinoïdes digestifs accompagnés de métastases hépatiques.

Cette observation est actuellement pour nous la seule qui puisse faire l'objet d'une étude complète.

Nous pourrons, par contre, disposer de documents histologiques plus nombreux, puisque sept tumeurs argentaffines intestinales soit primitives, soit métastatiques, ont été étudiées au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Rouen.

Ces 7 cas ont été extraits d'un ensemble de 31.000 diagnostics figurant dans la collection de ce Laboratoire.

Nous exposerons tout d'abord, avec le maximum de détails, l'observation d'une malade qui a présenté à la fois, un carcinoïde du grêle, des métastases hépatiques et des signes généraux multiples réalisant, partiellement du moins, une forme du « syndrome carcinoïde ».

Dans une deuxième partie, nous rappellerons les données historiques essentielles.

Nous étudierons ensuite les documents anatomopathologiques se rapportant à ce cas et comparerons les résultats des études histochimiques correspondant à ceux obtenus avec 6 autres carcinoïdes, en nous efforçant d'en tirer des conclusions valables.

Nous présenterons ensuite une mise au point sommaire des connaissances actuelles sur la pharmacologie, la biochimie et le métabolisme de la sérotonine qui nous permettra de mettre en évidence le rôle de cette hormone dans la genèse du syndrome carcinoïde.

Nous terminerons enfin, avant de conclure, par une étude clinique générale de ce syndrome. Cette étude clinique et sémiologique ne sera effectuée qu'en dernier, car nous pensons que la connaissance des données anatomo-pathologiques, pharmacologiques, biochimiques est nécessaire pour nous permettre de tenter d'expliquer les faits observés par des considérations physiopathologiques qui s'appuient sur cette étude préalable.

OBSERVATION CLINIQUE

(Cette observation a déjà fait l'objet d'une publication de Y. Geffroy, dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris N° 9 et 10 - 1957, p. 257).

Elle constitue à notre connaissance la première observation française reconnue par la clinique et confirmée par les examens anatomo-pathologiques et biologiques.

Madame Berthe G..., âgée de 53 ans, est hospitalisée, suivant les conseils de son médecin, le 21 décembre 1956, pour crises douloureuses abdominales avec altération importante de l'état général.

La première manifestation notable de la maladie est apparue brutalement le 10 février 1956. Elle fut suivie à intervalles variables d'accidents semblables. Le rôle de l'effort dans le déclenchement de ces crises paraît de plus en plus manifeste.

Ces crises se répétant, cette malade va se trouver progressivement dans l'obligation de garder le lit.

Puis, tout effort risquant de déclencher « la crise », elle finira par adopter une position quasi définitive, le décubitus latéral droit, les membres inférieurs repliés.

Tout changement de position risquant de déclencher l'accident redouté, il fallut insister beaucoup pour qu'elle accepte de se déplacer vers le décubitus dorsal.

A peine avait-elle modifié sa position, devenue habituelle, qu'éclatait l'accident critique que nous allons tenter de décrire.

D'abord, apparaît une vague sensation de ballonnement de la région ombilicale et sus-ombilicale gauche. Le plus souvent cette « Aura sensitive », malgré le retour à la position anticritique (ce qui peut parfois bloquer l'accident), est suivie d'une succession de manifestations qui se dérouleront selon un processus immuable.

La sensation de gonflement abdominal est suivie d'une impression de battements douloureux qui s'étend de la région ombilicale gauche vers le creux épigastrique, puis gagne la région cardiaque.

A cette douleur battante s'ajoute une angoisse profonde qui fixe la malade dans une totale immobilité.

Ensuite apparaissent des éructations, des nausées, accompagnées parfois d'un vomissement.

La malade est très ébranlée et très rapidement apparaissent des sueurs froides qui couvrent en particulier le visage et les membres supérieurs ; elle se sent glacée et tremble.

Elle conserve sa lucidité, s'efforce de ne pas bouger, et craint toute approche.

Les examens cliniques pratiqués pendant la crise donnent les indications suivantes :

Dès le début de l'« aura », le pouls s'accélère et devient progressivement insaisissable (en quelques dizaines de secondes).

La pression artérielle qui était de 13-8 avant la crise, s'effondre parallèlement.

En deux à trois minutes, le collapsus vasculaire artériel paraît total. Le pouls, radial ou fémoral, est imperceptible ; la pression artérielle, brachiale et jambière, ne peut être déterminée ; les bruits du cœur s'éloignent et deviennent difficilement audibles.

Cet état va persister pendant 10 à 30 minutes.

Ensuite, progressivement, les bruits du cœur vont réapparaître, le pouls redevient perceptible sur les gros troncs, il demeure filant et la pression artérielle reste indéterminable.

Puis, le pouls s'affermi, il est rapide mais régulier, il est possible au bout de trois-quarts d'heure à une heure de le sentir aux extrémités.

La tension remonte et donne des chiffres de 6 à 7 centimètres.

Il faut une heure à une heure et demie pour que le pouls redevienne bien frappé et ait une fréquence de 100 pulsations par minute environ. A ce moment, la pression artérielle remonte vers 9/10.

Il faut une heure et demie à deux heures pour que l'équilibre cardio-vasculaire soit rétabli.

A ce syndrome « collapsus flush » s'ajoute, dès les premières minutes de la crise, un rash érythémateux qui s'étend, en peu d'instant, à tous les téguments. Il ne laisse aucun espace libre, il s'efface à la pression, reparait dès que celle-ci cesse. Il ne s'accompagne ni de prurit, ni d'œdème. Il persistera quelques minutes pour s'éteindre ensuite progressivement.

A sa suite, s'installe une cyanose accompagnée de sueurs froides surtout apparente à la moitié supérieure du corps et au visage ; cette cyanose persistera jusqu'à la fin de la crise.

Pendant cette crise, aucune anomalie des réflexes n'a été constatée, la malade n'a pas perdu ses urines, elle n'a, à aucun moment, perdu connaissance.

Elle conserve de cette crise un souvenir très pénible et une grande lassitude ; elle est somnolente.

Depuis le début de la maladie, ces crises paroxystiques ont toujours eu ce même aspect. Seules varient l'intensité et la durée (de quelques dizaines de minutes à plusieurs heures).

Il faut ajouter à cela que, avec la répétition des crises, la malade constatait l'apparition d'une sensibilité anormale au niveau du membre supérieur gauche et de la partie gauche du visage (impression de toucher de l'ouate).

Elle signalait par ailleurs, qu'en même temps que ces crises, étaient survenues d'une part des douleurs parfois très vives entre les épaules, d'autre part des épisodes diarrhéiques passagers avec 4 à 5 selles liquides par jour, sans douleur abdominale. Or cette malade avait été constipée pendant toute sa vie antérieure.

Enfin, de temps à autre, elle avait ressenti une gêne respiratoire passagère, comme un blocage non douloureux.

Il n'y avait aucun lien chronologique entre ces troubles et les accidents critiques.

Alors que, un an auparavant, cette femme débordant d'énergie, robuste et fortement musclée, n'hésitait pas à faire des travaux pénibles d'habitude réservés aux hommes, elle se plaignait maintenant d'une fatigue physique permanente, d'une torpeur surtout matinale.

Son appétit, naguère important, avait fait place à une anorexie tenace ; et elle avait maigri d'une vingtaine de kilos depuis 10 mois.

Sa fatigue était devenue telle qu'elle s'efforçait de bloquer ses besoins naturels pour ne pas avoir à se déplacer.

Dans ses antécédents, on ne trouve aucune maladie importante.

Réglée à 11 ans, elle l'est demeurée régulièrement, tous les 26 à 30 jours. Elle n'avait pas d'enfants. Elle avait été ménopausée à 40 ans. Son mari, alcoolique, est mort au cours d'une crise de delirium tremens. Sa mère était morte, à 42 ans, d'un « cancer dans le ventre ». Son père est décédé, à 69 ans, d'une affection pulmonaire. Une sœur est morte, jeune, d'une coxalgie. Ses autres frères et sœurs étaient « fragiles du foie ».

A l'examen, rendu difficile par l'attitude de défense de la malade craignant toujours l'apparition de « la crise », on pouvait faire les constatations suivantes :

— Malade très amaigrie, dont la peau était épaisse au toucher.

— La pilosité corporelle était accentuée, pilosité de la lèvre supérieure et du menton que la malade rasait depuis des années ; présence d'un losange sus-pubien net.

— Au niveau de l'abdomen, creusé, se dessinait à gauche, dans la région épigastrique, une saillie apparente, ferme, discrètement bosselée ; cette masse, mate, non douloureuse, s'abaissant à l'inspiration, descendait jusqu'à l'ombilic où elle se terminait par un bord mince. Elle donnait l'impression de se prolonger à droite par le lobe droit du foie.

— La rate était de volume normal.

— Il n'y avait pas de circulation collatérale.

— A l'examen, l'appareil pulmonaire ne révélait aucune anomalie.

— L'examen neurologique ne montrait rien d'anormal.

— L'appareil cardio-vasculaire était également normal (Pouls régulier, 70-80 ; Pression artérielle 13-8 ; Bruits du cœur normaux).

— La diurèse moyenne était de 1 litre par 24 heures environ. Bien entendu, ces constatations ont été faites en dehors des crises.

Ce tableau clinique, avec ce collapsus impressionnant, accompagné d'un rash érythémateux, avec la notion d'accidents diarrhéiques récents, avec la présence d'une tumeur hépatique, permettait d'envisager le diagnostic de « Tumeur Carcinoïde Digestive » avec métastases hépatiques. Il restait à préciser l'état du tube digestif de cette malade par un examen radiologique, et à vérifier, si possible, la présence d'un taux anormalement élevé de sérotonine dans le sang ou de son dérivé urinaire l'Acide 5-hydroxyindole-acétique.

Malheureusement, l'état de la malade ne permettait pas d'envisager un examen radiologique, et, par suite de difficultés techniques, il ne fût pas possible de réaliser les examens biologiques souhaités.

Il fut donc décidé de pratiquer une laparotomie exploratrice, après le contrôle biologique usuel :

- Groupe : O Rh +.
- Hématologie : normale.
- Glycémie : 0,97 gr. litre.
- Calcémie : 89 mgr.
- Amylasémie : 69 unités.
- Protides totaux : 64 grammes par litre.
- Sodium : 137 mEq.
- Potassium : 4 mEq.
- Mac Lagan : 4° Vernes.
- Kunckel : 41° Vernes.
- Gros : + +.
- Prothrombine : 75 %.
- Kolmer et Kline : négatifs.
- Electro-cardiogramme : discret aplatissement de T dans toutes les dérivations.

Cette laparotomie prévue dût être retardée par suite d'un épisode fébrile intercurrent, probablement grippal. Pendant cette période, pour tenter de limiter le nombre des crises, furent essayés successivement les antihistaminiques, puis la chlorpromazine, apparemment sans succès.

Finalement, l'exploration était pratiquée le 12 janvier 1957 par le Professeur Jouanneau.

L'anesthésie (Penthotal D-Tubocurarine) était commencée, la malade conservait son attitude habituelle (décubitus latéral droit). Sous narcose, une tentative pour placer la malade en décubitus dorsal provoqua l'apparition d'une crise violente, avec les manifestations déjà décrites : collapsus cardio-vasculaire et rash érythémateux suivi de cyanose.

Une perfusion de Néo-Synéphrine, puis de Nor-Adrénaline, permit de remonter la pression artérielle autour de 7 à 8 centimètres de mercure, mais lentement (trois quarts d'heure environ).

Devant cet incident, il fut décidé de pratiquer une laparotomie a minima, sous narcose à l'éther-oxygène, la malade restant inclinée à 45°.

Au cours de l'intervention, le lobe gauche du foie apparut criblé de multiples nodules de teinte pâle, parfois centrés par une tache rouge. Ces nodosités prenaient, sous le bord inférieur du foie, une consistance ferme. La masse, dans son ensemble, était de consistance spongieuse.

La palpation de l'organe ne semblait pas modifier l'équilibre tensionnel, ni provoquer l'éruption habituelle.

L'exploration du grêle, obligatoirement limitée par les dimensions de l'incision, ne montra rien d'anormal. Devant l'état de la malade, il fut décidé de ne pas prolonger outre mesure l'intervention, et seule une biopsie hépatique fut pratiquée.

Les suites opératoires furent normales ; et pendant 6 jours, aucune crise ne survint ; mais le décubitus latéral droit strict fut maintenu. Le 18 janvier, soit 6 jours plus tard, s'installa une rétention d'urine. Le 22 janvier, la malade se plaignit d'une douleur dorsale, en même temps que sa température faisait un clocher à 39°, pour redescendre le lendemain à 37°.

Le 24 janvier, on note une nouvelle poussée thermique : 38°, accompagnée d'une grande lassitude.

Le 25 janvier, apparut dans la matinée une violente crise de collapsus avec le rash habituel. La perfusion d'une ampoule de Lévyphed (Solution de Dextro-bitartrate de Noradrénaline lévogyre) sembla en limiter le déroulement. Mais, à la fin de la journée, une nouvelle crise d'une intensité extrême ne put être modifiée par une nouvelle perfusion de Lévyphed ; la malade entra dans le coma, et décéda dans la nuit.

Il fut possible, in extremis, de confirmer la présence dans les urines, d'un taux élevé d'acide 5-hydroxyindole-acétique.

Le dosage fut effectué selon la méthode de Titus et Udenfriend. Le chiffre trouvé était de 56 milligrs, alors que la valeur normale se situe entre 5 et 10 milligrs.

Les conclusions de l'examen biopsique effectué au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Rouen furent les suivantes :

« Le fragment biopsié est presque entièrement occupé par des éléments néoplasiques groupés en nodules inégaux. Chaque nodule est fait de travées séparées tantôt par des cloisons conjonctives, tantôt par des lacunes sanguines reproduisant la morphologie de sinusoides endocriniens. Les éléments tumoraux sont très différenciés : ils sont cylindriques et acidophiles à la périphérie des amas où ils se rangent en palissades ; ils deviennent polyédriques, par déformation réciproque, au centre des travées. La signature de cette lésion est donnée par la méthode de Pierre Masson au nitrate d'argent ammoniacal. Toutes les cellules pérित्रabéculaires, une

partie des cellules centrales, sont argento-réductrices : les grains de sécrétion, brun noir, très serrés se groupent au pôle basal des cellules.

Ce sont bien les caractères morphologiques schématiques d'un carcinoïde métastatique. »

L'autopsie, pratiquée 12 heures après la mort, permit de constater :

« — La présence d'une tumeur iléale.

— L'existence d'une tumeur polybosselée du lobe gauche du foie.

— L'absence de lésions du cœur droit, mais la présence d'un gros ventricule gauche.

— Elle révéla également l'existence d'un infarctus pulmonaire du lobe inférieur droit. »

Une communication reçue du médecin qui avait eu l'occasion d'observer cette malade au cours de l'été 1956, nous apprenait qu'un électro-encéphalogramme pratiqué dans son service, évoquait une épilepsie temporale. De ce fait, il avait pensé que les accidents paroxystiques observés avaient une origine cérébrale.

Ainsi se présente une observation détaillée des manifestations générales avec collapsus syndrome, consécutives à la présence, sur l'intestin grêle, d'une tumeur argentaffine. Cette observation, qui, à notre connaissance, est la première observation française complète, nous incite à réaliser, dans l'étude qui va suivre, une mise au point de cette question en tenant compte des données cliniques, physiologiques, anatomo-pathologiques et biologiques récentes.

HISTORIQUE

L'histoire des tumeurs carcinoïdes se divise en deux parties principales :

1°) Une première période, pendant laquelle la tumeur est considérée comme une simple néo-formation siégeant sur un viscère creux. Les accidents consécutifs à sa présence sont considérés, pendant cette période, comme des accidents cliniques sans personnalité, souvent tardifs, et dont l'origine est purement mécanique.

2°) Une deuxième période, pendant laquelle les manifestations générales multiples, qui confèrent à cette affection un aspect bien particulier, sont considérées comme la conséquence d'une hypersecrétion endocrinienne d'un tissu tumoral. Les modifications biologiques constatées ultérieurement vont venir appuyer cette deuxième conception.

PREMIERE PERIODE :

Le Carcinoïde, tumeur digestive, à action mécanique.

Les tumeurs argentaffines, vues sous cet angle, ont fait l'objet de nombreux travaux en France, comme à l'Etranger.

Les carcinoïdes de l'appendice ont été les premiers observés, du fait même de la fréquence des interventions chirurgicales sur cet organe. Ils ont l'avantage de pouvoir être découverts précocément, et ils s'accompagnent rarement de métastases.

Les autres localisations sont beaucoup plus rares (estomac, duodénum, rectum, colon). Toutefois, il faut faire une place à part aux carcinoïdes du grêle qui évoluent pendant longtemps sous le masque de troubles digestifs mal précisés. L'image radiologique (aspect anguleux de l'anse intéressée, et rétrécissement du calibre intestinal à ce niveau), n'avait pas, jusqu'alors, attiré particulièrement l'attention. Aussi la lésion n'était-elle découverte que tardivement.

Certains la découvrent au cours d'une appendicectomie comme dans l'observation de P. Banzet. D'autres la découvrent au cours d'une intervention pour syndrome de Kœnig comme dans les observations de G. Seillé, A. Busson et J. Poulain et dans celles de P. Moulonguet. D'autres, à la suite d'accidents occlusifs comme A. Bassel, J. Delarue et F. Moutier ; d'autres, par la constatation d'une tumeur abdominale (observations de R. Soupault).

Ainsi, le diagnostic de ces tumeurs paraissait irréalisable jusqu'à ces dernières années.

Certes, dans la plupart des cas, ces difficultés diagnostiques demeurent, mais, c'est le cas de notre malade, des manifestations

cliniques évidentes peuvent apparaître et permettre l'identification de la maladie avant de connaître les renseignements cliniques et biologiques qui viendront ensuite confirmer le diagnostic. Cette séméiologie est suffisamment riche pour qu'il soit permis de s'étonner qu'elle n'ait pas depuis longtemps retenu l'attention.

En réalité, il est possible de retrouver, dans la bibliographie, des observations qui nous montrent que certains cliniciens avaient déjà noté la relation entre tumeur carcinoïde et troubles généraux paraissant dépasser de beaucoup les limites de la sphère digestive.

Deux de ces observations méritent d'être rappelées :

— La première est celle de A. J. Scholte (Amsterdam), publiée en 1931 sous le titre : « Un cas d'angiome télangiectasique de la peau avec endocardite chronique et carcinoïde malin du grêle ». Elle se résume ainsi :

« Un homme de 47 ans présente depuis sa jeunesse, mais surtout depuis 3 ans, une coloration rouge, puis bleue violette, du visage et de l'ensemble du corps. Cette coloration correspond au développement d'un grand nombre de vaisseaux, de taille inégale, avec des ectasies capillaires et des aspects de néo-vaisseaux.

Il présentait, de façon intermittente, des épisodes diarrhéiques. Son cœur était anormal, augmenté de volume, avec un souffle systolique à la pointe et au foyer pulmonaire. Peu à peu s'installait une dyspnée, des œdèmes et un gros foie. Cet homme était décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

L'autopsie avait montré une télangiectasie de la peau, une endocardite prédominant sur le cœur droit accompagnée d'une sténose de l'orifice pulmonaire, une hépatomégalie nodulaire avec de nombreuses tumeurs gris clair. A. J. Scholte observait, à 50 cm. de la valvule de Bauhin, une sténose iléale due à une tumeur gris clair d'environ 1 cm. de diamètre, ainsi qu'un ganglion de même aspect que les tumeurs hépatiques. Il existait, en outre, un infarctissement du poumon droit. L'examen histologique montrait que la tumeur iléale était un carcinoïde et que les tumeurs hépatiques en étaient les métastases. »

Bien qu'ayant envisagé l'existence d'un lien entre ces différentes manifestations morbides, Scholte avait conclu à l'existence de trois maladies différentes :

Une angiomatose, une endocardite chronique et un carcinoïde malin de l'iléon.

— La deuxième observation est de Millman, elle fut publiée en 1943 sous le titre : « Sténose de la tricuspide et sténose pulmonaire compliquant un carcinoïde de l'intestin, avec métastases hépatiques ».

« Il s'agissait d'une femme de 44 ans qui présentait des douleurs coliques depuis plus de 8 ans et des bouffées de cyanose rouge-pourpre intéressant surtout les régions malaires, mais s'étendant aussi au reste du corps en lui donnant un aspect marbré. L'examen

montrait un souffle systolique âpre dans l'aire pulmonaire et une hépatomégalie. Elle mourut en octobre 1940, à la suite de l'installation progressive de dyspnée et d'œdèmes. L'examen post-mortem montra de nombreuses masses nodulaires dans l'iléon, de couleur jaune-brun ; des métastases ganglionnaires et hépatiques ; un rétrécissement de l'orifice auriculo-ventriculaire droit dont les valvules étaient épaissies, fusionnées, dures ; et une sténose de l'orifice pulmonaire. »

Milman, lui non plus, ne vit pas la relation entre les différentes manifestations observées.

Il faut attendre 1952 pour que s'ouvre véritablement la deuxième période de l'histoire anatomo-clinique des carcinoïdes.

DEUXIEME PERIODE :

Le carcinoïde, tumeur dont la structure histologique bien particulière, s'associe à une sécrétion interne responsable des manifestations générales lui conférant des caractères cliniques et physio-pathologiques propres.

C'est donc en 1952 que G. Biorck, O. Axen et A. Thorson publièrent, dans l'*American Heart Journal*, l'observation qui va suivre. Ils l'intitulèrent « Cyanose inhabituelle chez un garçon présentant une sténose pulmonaire congénitale et une insuffisance tricuspide. Issue fatale après angiocardigraphie. »

« Il s'agissait d'un jeune homme de 19 ans (K. G.) qui avait été soigné, dans sa jeunesse, pour un asthme bronchique accompagné d'une cyanose et d'un « exanthème » du visage et du corps. A cette époque, il ne présentait ni signe de lésion cardiaque, ni gros foie.

Il fut hospitalisé en 1951. On observait alors, une dyspnée de repos, une cyanose bleu-rouge répartie sur tout le corps et due, en partie du moins, à des petites taches d'environ 1/2 mm. de diamètre dont l'aspect ressemblait à celui de pétéchies. Toute agitation provoquait l'apparition, en plus de cette cyanose bien particulière, de taches rouge-vermillon, plus chaudes que la peau environnante. Ces taches apparaissaient et disparaissaient très rapidement. La peau des avant-bras, sur la face dorsale, se montrait épaissie, brunnâtre, évoquant la pellagre. Le cœur, de rythme régulier, révélait à l'examen, avec des pulsations le long du bord gauche du sternum, un thrill systolique discret dans le 4^{me} espace intercostal gauche, et un souffle systolique du second degré, dans l'aire aortique, suivi d'un deuxième bruit net. Dans l'aire pulmonaire, le souffle était plus fort, et le deuxième bruit était suivi à distance par un souffle diastolique. L'image radiologique suggérait une sténose pulmonaire.

Le foie était remarquablement augmenté de volume et descendait au-dessous de l'ombilic. Il était insensible, mou, très pulsatile, on y entendait un souffle systolique du second degré.

Une angiocardlographie permit de confirmer le diagnostic de sténose pulmonaire associée à une insuffisance tricuspide. Cette épreuve fut suivie du décès de ce malade.

L'autopsie montrait une sténose modérée de l'artère pulmonaire, un orifice trucuspide très large avec épaississement des valvules, mais aussi un très gros foie, bourré de métastases jaunes. L'origine de ces métastases était une petite tumeur siégeant au milieu de l'intestin grêle. Cette tumeur était un carcinoïde malin.»

Cette observation nous montre donc les mêmes symptômes que ceux cités dans les observations de Scholte et de Millman.

Les auteurs suédois, toutefois, n'en restèrent pas là, et s'efforcèrent d'établir une relation entre les lésions constatées et le syndrome qu'ils avaient décrit. L'étude de deux nouveaux cas de carcinoïdes à symptomatologie générale (dont ils signalent l'existence dans un addendum à cette précédente observation), va leur permettre d'arriver à leur but.

La première de ces deux nouvelles observations fut présentée en juin 1952, à la Société Suédoise de Médecine Interne de Malmo, par J. Waldenström et E. Ljunberg.

Il s'agissait d'une femme de 43 ans (E. P.) qui, depuis 1940, souffrait de poussées de cyanose. Ces accès étaient accompagnés d'angoisse et déclenchés d'abord par un effort musculaire, puis par l'absorption d'aliments chauds.

Peu à peu, ces poussées apparurent spontanément sans phénomènes déclenchant. Pendant ces crises, on constatait une tachycardie très marquée et une asthénie importante. A ces accès succédaient souvent une crise de prostration.

En 1943, apparaissaient des manifestations diarrhéiques, précédées de violentes douleurs abdominales, et, en 1944, on lui enleva une tumeur carcinoïde du grêle qui avait déjà provoqué des métastases hépatiques et ovariennes.

De 1947 à 1950, elle présenta des manifestations pulmonaires, crises respiratoires, qui ont été considérées comme des crises d'asthme.

Lorsqu'en 1952, cette malade fut présentée pour la première fois, il n'y avait pas de signes évidents de maladie de cœur. Or, dans le rappel de cette observation, fait par A. Thorson et ses collaborateurs, en juin 1954, il est fait état d'un souffle systolique du troisième degré au niveau des deuxième et troisième espaces intercostaux gauches.

Dans ce cas du moins, les accidents cardiaques paraissent tardifs et nous trouverons peut-être ici la raison pour laquelle la malade, qui a fait l'objet de notre observation, n'a pas présenté de tels accidents.

La deuxième observation fut rapportée, à la même séance de la Société Suédoise de Médecine Interne de Malmo, par Bjorkman.

Il est question, dans cette observation, d'un homme (S. M.) de 63 ans qui, depuis 1916, souffrait de douleurs abdominales avec alternance de diarrhée et de constipation.

En 1936, soit 20 ans après, une laparotomie exploratrice montre l'existence d'une tumeur du grêle qu'il n'est pas possible d'extirper.

A partir de 1943, apparaissent des attaques de dyspnée avec respiration soufflante, puis des crises de rougeur qui se transforment progressivement en une érythrose permanente, malgré une numération globulaire de 3 millions 1/2 avec un taux d'hémoglobine à 65 %. Cette anémie s'aggrave progressivement, et apparaît une hépatomégalie irrégulière. Ce malade meurt en juin 1952, soit 36 ans après l'apparition des premières manifestations de sa maladie carcinoïde.

L'autopsie de ce malade permet de retrouver la tumeur du grêle constatée à la laparotomie de 1936. Il s'agit d'un carcinoïde situé sur l'iléon, à 20 cm. environ de la valvule iléo-cœcale. Présence également de nombreuses lésions métastatiques, en particulier dans le foie.

L'observation princeps de Biörk, Axen et Thorson, ainsi que les deux observations qui y font suite, et qui viennent d'être résumées sommairement, frappent par, d'abord, la similitude des lésions anatomiques, et par les désordres cutanés dont Ljungberg a fait une mise au point dans un article paru en 1953 sous le titre : « Carcinoïdes et symptômes vasomoteurs ». Elles frappent aussi par d'autres caractères qui permettront à Nordenfeld de Jonkoping de faire le premier diagnostic clinique de deux tumeurs carcinoïdes avec métastases.

Observation de Nordenfeld :

La malade de Nordenfeld (S. H.), âgée de 44 ans, souffrait, depuis 1942, de manifestations vasomotrices.

Il s'agissait de poussées d'érythrose sur tout le corps. Depuis longtemps déjà, les veines du nez et des joues étaient très apparentes et bleues.

En 1948, étaient apparues des douleurs abdominales avec borborygmes et diarrhée. Les selles n'étaient pas sanglantes mais fréquentes (8 à 20 selles par jour).

Alors qu'avant 1950, entre les crises vasomotrices cutanées, sa peau redevenait normale, à partir de 1950, après disparition des bouffées de vasodilatation périphérique, sa peau conserve des taches rouges donnant une image de carte de géographie « des îlots rouges sur une mer bleue ».

L'attention de Nordenfeld est attirée par le fait que les bouffées de chaleur sont souvent déclenchées par une prise alimentaire et qu'elles sont suivies d'étourdissements pendant la période de cyanose.

Soupçonnant un carcinoïde du grêle, il fit pratiquer un examen radiologique. Cet examen montra l'existence d'une tumeur intestinale, avec une dilatation du jejunum.

L'intervention chirurgicale, pratiquée aussitôt, montra, outre la tumeur primitive, des lésions métastatiques multiples, péritonéales, ovariennes et hépatiques. Le chirurgien enleva la tumeur et les métastases accessibles. L'examen histologique confirma le diagnostic de tumeur argentaffine.

Cette intervention provoqua une atténuation nette des bouffées vasomotrices, sans toutefois les faire disparaître. L'état général s'améliora. Cette malade reprit appétit et poids.

L'évolution ultérieure n'est pas précisée.

Observation de Ljung :

Le deuxième diagnostic de cette affection fut effectué par O. Ljung.

Il l'a publié en 1953, dans un article qu'il intitule : « Association d'un Carcinoïde avec une intense hyperémie faciale ».

Son malade, un homme de 43 ans (B. C.), avait été opéré en 1943 pour troubles abdominaux aigus ; une appendicectomie fut pratiquée mais l'appendice était normal, et après l'intervention les troubles abdominaux persistent.

Jusqu'en 1950, ce malade qui avait le teint naturellement coloré n'était gêné que par ses ennuis abdominaux. A partir de 1950, il commença à se plaindre de bouffées congestives du visage. A partir de 1952, le visage prit un aspect rouge intense persistant.

Une tumeur fut perçue, en 1952, dans la région épigastrique. L'intervention, faite peu après cette constatation, montra qu'il s'agissait d'un gros foie métastatique.

L'examen cardiaque avait révélé un léger souffle systolique dans toute l'aire précordiale.

Le malade mourut dans les jours qui suivirent l'intervention.

L'autopsie ne put être faite dans des conditions satisfaisantes.

En commentant cette observation, Ljung soulignait l'importance de la juxtaposition des phénomènes vasculaires cutanés et de la présence d'un carcinoïde dans l'établissement du diagnostic de ce type de tumeur. Il considère, en effet, que cette association ne peut être une simple coïncidence.

Ces quelques observations constituent donc les éléments principaux qui ont permis, grâce à leurs auteurs, d'apporter une amélioration considérable dans le diagnostic des « Carcinoïdoses ».

Au même moment, indépendamment, deux auteurs suisses, Isler et Hedinger, de l'Hôpital Central de Zurich, publiaient trois observations de Carcinoïdes du grêle avec métastases hépatiques, endocardite chronique du cœur droit, sténose pulmonaire et insuffisance tricuspide. Ils se demandaient, eux aussi, s'il y avait lieu de consi-

dérer les symptômes observés et la présence du carcinoïde comme les manifestations d'une seule et même maladie.

La première observation de ces auteurs se résume ainsi :

« Une femme de 56 ans se plaint, depuis quelques mois, de diarrhée et de douleurs abdominales. Sa peau a conjointement fait l'objet de modifications se traduisant par un aspect rougeâtre, bleuté, avec prurit. A l'examen, on note un souffle systolique fort à tous les orifices et un gros foie de 24 cm. de hauteur. Une cachexie s'installe et évolue rapidement. La malade décède.

A l'autopsie, fut observée une tumeur carcinoïde du jéjunum avec métastases hépatiques, ainsi qu'une endocardite chronique fibreuse altérant la valvule tricuspide et une sténose de l'artère pulmonaire. »

Dans la deuxième observation, il s'agit d'une femme de 64 ans qui présente des symptômes analogues : diarrhée, manifestations cutanées avec vasodilatation, teinte bleutée et prurit.

Un souffle systolique est perceptible sur toute l'aire cardiaque. Les auteurs notent également l'existence d'un gros foie qui, à l'autopsie, se révélera métastatique.

Sur le grêle, huit petites tumeurs de l'iléon terminal sont prélevées et soumises à un examen histologique qui conclut à un « Carcinoïde ».

La troisième observation de ces auteurs suisses est celle d'un homme de 32 ans qui souffrait depuis l'âge de 14 ans d'une cyanose attribuée à une maladie de cœur. Cet homme fut hospitalisé.

Il présentait une cyanose nette, un très gros foie pulsatile, un petit souffle systolique entendu à tous les orifices, un souffle diastolique à la pointe et à l'orifice pulmonaire, une tumeur de la première côte qui fut biopsiée et identifiée comme étant un carcinoïde métastatique.

L'observation ne mentionne pas de diarrhée.

L'autopsie révélait :

— une tumeur carcinoïde de l'iléon à 1 m. 20 de la valvule iléo-cœcale ;

— des métastases, hépatiques en particulier ;

— une endocardite du cœur droit.

Dans leur article, faisant état de ces trois observations, les auteurs suisses, Isler et Hedinger, mentionnaient l'observation de Scholte que nous avons citée plus haut, et ils émettaient l'avis que les lésions du cœur droit et les carcinoïdes du grêle avec métastases constituaient probablement un nouveau syndrome.

Ainsi donc, de 1952 à 1953, les auteurs suédois, puis les auteurs suisses permirent, par leurs observations, de remplacer la notion anatomique déjà connue de « carcinoïde », par une notion plus étendue de « Carcinoïdose maladie ».

Il restait à essayer d'établir, par des recherches biochimiques, le rôle de la tumeur ou de ses métastases dans le déterminisme des

manifestations physiopathologiques observées et décrites par les cliniciens.

Ljung, dans sa communication de 1953 dont nous avons déjà parlé, supposait que les désordres cutanés, dont la nature vasomotrice n'était pas discutable, avaient pour origine des substances vasotropes secrétées par le carcinoïde.

En formulant cette hypothèse, Ljung semblait donc donner à l'entéramine, hormone intestinale connue depuis longtemps, mais dont l'activité pharmacodynamique était jusqu'alors à peu près totalement inconnue, la responsabilité des manifestations générales engendrées par le carcinoïde.

On sait, en effet, que l'opinion généralement admise est que les tumeurs argentaffines de l'intestin tirent leur origine des cellules de Kulchitzki. Ces cellules se trouvent normalement isolées, ou plus rarement contiguës, sur toute l'étendue de l'intestin de l'homme et des vertébrés, avec une constance d'autant plus grande que l'on s'élève dans l'échelle animale.

Le rôle de ces cellules a été longtemps discuté :

En 1930, Cordier et Lison, en 1932 Clara, pensaient que la substance qui constituait les grains argentaffines était un composé aromatique de poids moléculaire peu élevé.

Depuis, les travaux de Vialli et Erspamer, qui datent de 1940-42, la relation cellules de Kulchitzki-entéramine est à peu près universellement admise.

Nous reviendrons sur l'opinion de Pierre Masson à cet égard dans la partie anatomo-pathologique de ce travail.

C'est donc Erspamer qui, le premier, a isolé à partir de la muqueuse fundique de l'estomac de lapin, une substance qui, injectée à l'animal, exerçait une puissante action pharmacodynamique, en particulier sur les vaisseaux et sur la motricité intestinale. Cet auteur appela cette substance « entéramine ».

Il s'attacha ensuite, avec d'autres, à mettre en évidence ce produit dans divers organes. Il en trouva dans l'estomac, dans la muqueuse intestinale, dans la rate.

Rapport, Green et Page, en 1948, puis Ried et Rand, en 1952, montrèrent que le sérum de bovidé contenait un élément complexe formé de la combinaison de 5-Hydroxytryptamine et de Sulfate de Créatinine, d'activité pharmacodynamique analogue et qu'ils avaient appelé « Sérotonine ».

Rapport put préciser à ce moment la formule de cette Sérotonine.

En 1951, Vialli et Erspamer réalisèrent la purification de l'entéramine par chromatographie et éliminèrent ainsi les substances parasites susceptibles d'interférer sur ses propriétés pharmacologiques.

En 1953, Erspamer, Dalgiesh, Toh et Work montrèrent que le produit actif était identique à la 5-Hydroxytryptamine isolée et identifiée par Rapport.

Il fut possible alors de multiplier les recherches pharmacodynamiques à partir du produit de synthèse aisément obtenu.

En 1953, Lembeck put confirmer l'hypothèse de Ljung en dosant dans un matériel carcinoïde digestif la Sérotonine. Il trouva le chiffre « vraiment extraordinaire » de 2 milligrammes de 5-Hydroxytryptamine par gramme de tissu tumoral frais.

Un autre dosage, rapporté par Ratzenhofer, donnait dans un carcinoïde appendiculaire le chiffre de 1,5 milligramme par gramme.

En juin 1954, Thorson et ses collaborateurs écrivaient que la sécrétion de quantités importantes de 5-Hydroxytryptamine (Sérotonine) avait peut-être la possibilité de provoquer, dans le réseau vasculaire périphérique et pulmonaire, des modifications qui, agissant de façon prolongée (s'ils persistent pendant un grand nombre d'années), seraient capables d'entraîner des altérations organiques, télengiectasies, troubles nutritionnels de la peau, lésions valvulaires du cœur droit.

En novembre 1954, B. Pernow et J. Waldenstrom ont démontré la présence de substances analogues à la 5-Hydroxytryptamine dans le sang et les urines de deux malades atteints de carcinoïde.

En 1955 et 1956, Page et ses collaborateurs, puis de nombreux auteurs, confirmeront que la présence de tumeurs argentaffines provoque une augmentation considérable de la quantité de 5-Hydroxytryptamine chez les sujets porteurs.

Enfin, une méthode précise de dosage de la sérotonine ou de son catabolite urinaire, l'acide 5-Hydroxyindole-acétique, a été mise au point à une date relativement récente, à la suite des travaux de Udenfriend.

Il semble donc, à la lumière de ces données récentes que l'avis de Pernow et Waldenstrom émis en novembre 1954 soit actuellement valable.

Ils écrivent, en effet :

« A notre avis, la démonstration de sa présence (Acide 5-Hydroxyindole-acétique) dans le sang et les urines est un signe de valeur, dans les cas suspectés de tumeur carcinoïde maligne, peut-être comparable à l'augmentation de la phosphatase acide dans le cancer de la prostate, de la noradrénaline et de l'adrénaline dans le phéochromocytome, et des gonadotrophines dans le cas du chorio-épithéliome ».

Cette conception actuelle du problème des carcinoïdes du grêle a posé tout naturellement un problème thérapeutique.

Certains s'efforcent de trouver un antagoniste de la Sérotonine. D'autres tentent d'agir sur les métastases, inaccessibles chirurgicalement, par les isotopes radioactifs.

Il nous reste pour terminer ces données historiques à tracer rapidement l'histoire des recherches anatomopathologiques sur les carcinoïdes, avant d'aborder l'étude anatomo-pathologique détaillée de l'observation relatée au début de ce travail.

Lubarsch en fit la première description ; il les appela « petits carcinomes du tractus digestif ».

C'est Oberndorfer qui, en 1907, substitua à cette dénomination, celle de carcinoïde pour tenir compte de leur relative bénignité.

Aschoff, en 1910, les appela « noevi du tube digestif ».

Maresch, en 1911, mit en évidence dans les cellules de ces tumeurs des « gouttes lipidiques partiellement biréfringentes ».

Oberndorfer, en même temps, parla de « granulations chromaffines ».

Entre temps, en 1910, Huebschmann avait émis l'opinion que ces tumeurs provenaient des cellules de Schmidt.

Mais c'est surtout à Pierre Masson que l'on doit les travaux les plus importants sur ces tumeurs. Il indiqua la méthode permettant d'en faire l'identification histologique certaine.

En 1914, Pierre Masson montra que les granulations jaunes des cellules Schmidt, qui appartiennent à la muqueuse normale, avaient, comme celles des cellules tumorales des carcinoïdes, la propriété de réduire le nitrate d'argent ammoniacal et de prendre dans ces conditions l'aspect, actuellement bien connu, de cellules cylindriques ou cubiques dont le pôle basilaire est bourré de granulations noires très opaques.

Cette constatation de Pierre Masson permettait de considérer que les cellules de Schmidt ou cellules jaunes étaient identiques aux cellules de Kulchitzky et que les carcinoïdes « réalisaient en quelque sorte une culture pure de cellules de Kulchitzky, alias cellules jaunes, alias cellules argentaffines (P. Masson), alias argentachrome (Macklin), alias argyrophiles (Hamperl), alias Basalgekornte Zellen (Max Clara) ».

La même année, S. L. Ehrlich en avait fait des « neurocytomes sympathiques » en constatant les relations de ces tumeurs avec les plexus nerveux de l'appendice.

Pierre Masson, dans son ouvrage « les tumeurs humaines », a fait une description de l'aspect macroscopique de ces tumeurs : « petites masses non encapsulées, blanches, blanc-jaunâtre ou brunâtres dont les dimensions varient entre celles d'un grain de mil (il en est d'invisibles à l'œil nu) et d'une cerise ».

Cet auteur nous donne aussi des renseignements concernant leur fréquence et leur localisation : « Sur 2.500 autopsies, précise-t-il, Feyrter a trouvé 56 carcinoïdes répartis entre 34 sujets. Leurs sièges de prédilection sont : l'iléon (70 %), l'appendice (12 %) et le gros intestin (18 %) ». Ajoutons à cela la possibilité de localisations gastriques, duodénales et jéjunales, mais à titre tout à fait exceptionnel.

Pierre Masson donne également dans cet ouvrage, une description de l'aspect histologique de ces tumeurs. Il s'agit de « cellules sphériques ou polygonales par pression réciproque » disposées en cordons anastomosés pouvant par place être creusés de « minuscules cavités sphériques autour desquelles les cellules s'orientent à la

façon de cellules acineuses. Le cytoplasme de ces cellules est vacuolaire, les vacuoles contenant « un mélange de graisses neutres et de lipides biréfringents ».

Il traite également des propriétés argentaffines propres aux granulations spécifiques du pôle basal de ces cellules qu'il différencie des granulations argento-réductrices.

Dans les cellules argentaffines, les granulations ont une affinité pour les sels d'argent mais ne sont pas réductrices par elles-mêmes ; la réduction est le fait de la technique d'imprégnation. Tandis que dans les cellules argento-réductrices, les granulations fixent le nitrate d'argent ammoniacal et le réduisent d'elles-mêmes en provoquant la précipitation de l'argent métallique.

Il y a donc dans l'évolution des cellules des carcinoïdes, trois stades de maturation :

Un premier stade qui, comme l'a montré Erspamer, correspond à des cellules claires sans granulations argentaffines, « préargentaffines ».

Un deuxième stade pendant lequel les granulations acquièrent des propriétés argentaffines.

Un troisième stade, ces mêmes granulations sont argentaffines et argento-réductrices.

Pierre Masson a tenté également de préciser l'histogénèse des cellules carcinoïdiennes, et il était arrivé à la conclusion que les carcinoïdes sont évidemment dus à la prolifération anormale des cellules de Kulchitzky, mais de cellules de Kulchitzky émigrées ou formées à distance des glandes de Lieberkühn, entre le fond des glandes et la muscularis mucosæ, « toujours à l'intérieur d'une fibre du réseau terminal qui forme le riche plexus nerveux de la muqueuse ». Selon lui, il s'agit de « neuro carcinoïdes ». Il s'agirait en somme de tumeurs qui, intra-nerveuses dès le début, « envahissent les nerfs sans les détruire ».

A cette invasion purement nerveuse, succéderait une invasion interstitielle des tissus conjonctifs avec pour corrolaire l'apparition de ganglions métastatiques.

A la fin de cette étude, après avoir cité Pearson et Fitzgerald « Nous croyons, disent-ils, que tous les carcinoïdes peuvent être considérés comme malins, quoique ceux de l'appendice montrent rarement des métastases et que ceux des autres régions s'accroissent lentement », P. Masson ajoute : « Chose remarquable, ces carcinoïdes malins ne présentent, ni dans leur structure, ni dans leurs cellules, aucun caractère qui les distingue de ceux qui sont bénins. A mon avis, dit-il, la diffusion extra-intestinale de ces tumeurs ne peut s'expliquer que par le péristaltisme intestinal, péristaltisme beaucoup plus actif dans l'intestin grêle que dans l'appendice ».

Telle est l'opinion de Pierre Masson qui voit, dans la nature maligne de ces tumeurs, une cause mécanique « rupture des gaines nerveuses, infiltration des interstices conjonctifs et des lymphatiques par les cellules carcinoïdiennes ».

Cette conception a le mérite d'apporter une explication, par ailleurs discutable, de la bénignité habituelle des carcinoïdes de l'appendice, alors que les tumeurs argentaffines situées en d'autres segments intestinaux sont souvent suivies « de généralisation mortelle ».

Depuis cette étude de Masson, d'autres auteurs ont mis en évidence d'autres propriétés particulières des cellules carcinoïdiennes.

Eros, en 1932, puis Hamperl ont montré que les granules argentaffines présentaient la propriété particulière de donner sous l'influence des rayons ultra-violets une fluorescence jaune.

Gomori, en 1948, insistait beaucoup sur cette propriété qu'il considérait comme spécifique.

Borster et Pearce, en 1953, considèrent que la formation du corps fluorescent est due à l'action de l'aldéhyde formique sur la 5-Hydroxytryptamine.

Enfin, l'application, selon Clara, de la Diazoréaction à des tumeurs carcinoïdes maintenues dans le formol depuis au moins deux mois, suivant la méthode de Cordier et Lison ou la méthode allemande de Clara à l'Echtrosalz B, ou le Red-B-Salt américain, permet de constater que les granulations argentaffines prenaient dans ces conditions une coloration particulière.

Nous reviendrons sur ces caractères histologiques particuliers, lors de l'étude histochimique, et nous verrons à quelles interprétations ils ont donné lieu.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE

Nous venons de voir, en étudiant l'évolution des idées et les différents travaux successifs effectués sur ce sujet, que la notion première de bénignité des carcinoïdes — due au fait que les tumeurs étudiées provenaient essentiellement de l'appendice où elles conservent toujours un bon pronostic — s'est progressivement modifiée avec l'observation de cas de tumeurs argentaffines du grêle avec métastases, en particulier hépatiques.

Nous avons relaté en détail au début de ce travail une observation qui nous a donné l'occasion de faire cette mise au point de la question « Carcinoïdose ».

Nous allons maintenant donner ci-dessous les observations anatomo-pathologiques faites pendant la maladie et après le décès de cette malade.

A) Documents anatomo-pathologiques.

1°) L'autopsie de cette malade a été faite 16 heures après le décès.

Le cadavre était très maigre, non cyanosé.

Les caractères secondaires féminins étaient très nets à l'exception d'une pilosité pubienne de type masculin.

— **Crâne** : La dure mère et les sinus sont normaux. La pie mère est congestive et infiltrée dans toute son étendue par de l'œdème. Il n'y a aucune anomalie au niveau des vaisseaux de la base.

Le cerveau est extérieurement normal. Les coupes réalisées après 3 mois de fixation dans du formol à 15 %, régulièrement renouvelé, ne révèlent aucun foyer hémorragique, nécrobiotique ou tumoral.

Les ventricules sont normaux, leurs parois sont normales. Dans l'hémisphère droit en particulier, est notée une congestion modérée des vaisseaux de la substance blanche.

Les anomalies encéphalographiques constatées chez cette malade ont incité à rechercher particulièrement, au niveau des lobes temporaux, la présence de modifications pathologiques. L'observation de ces lobes n'a, malgré cela, rien révélé d'anormal.

— **Thorax** : La cavité pleurale est vide, il n'y a pas d'épanchement. Les plèvres ont un aspect normal. Les poumons ont un aspect œdémateux et congestif. Il n'y a pas d'engorgement des bronches et des bronchioles. Le segment dorsal inférieur du lobe inférieur du poumon droit est infarci dans sa totalité.

Le médiastin est normal, ses ganglions sont normaux. On note sur la plèvre médiastine la présence de deux petites granulations blanchâtres.

Le cœur pèse 400 grs, il présente une évidente hypertrophie gauche.

Dans les quatre cavités, l'endocarde a un aspect strictement normal, les valvures mitrales et tricuspides sont intactes. On ne note aucun signe d'endocardite.

Les sigmoïdes (aortiques et pulmonaires) ont un aspect normal.

Les coronaires sont perméables ; il n'y a aucun foyer d'infarctus récent ou cicatriciel.

La crosse aortique est normale, on y trouve quelques petites plaques d'athérome sans valeur particulière. L'artère pulmonaire ne présente pas de rétrécissement, ni de thrombus. Les bronches principales sont normales.

— **Abdomen :** Le colon et l'intestin grêle sont collabés.

L'intestin grêle a été examiné systématiquement. Cet examen a permis de découvrir, sur l'iléon, à 30 cm. de la valvule iléo-cœcale, une tumeur. Il s'agit d'une tumeur dure, infiltrant la paroi sur le bord mésentérique. Elle se prolonge dans le méso et se glisse entre les deux feuilletts du mésentère. De ce fait le trajet intestinal paraît sinueux.

Tout le reste du tube digestif est normal. On note toutefois, à la naissance de la colique moyenne, la présence d'un groupe de ganglions mobiles, gros comme des pois, de consistance très dure.

Le foie pèse 2,3 kgs. Sa mobilisation est facile. Son lobe gauche est déformé par une masse tumorale de la grosseur d'une orange, faisant saillie à la face antérieure. Sur le lobe droit, apparaissent en surface plusieurs petits nodules tumoraux blanc-jaunâtre, qui s'accompagnent d'une hypertrophie de ce lobe.

A la coupe, les lésions sont surtout marquées dans le lobe gauche. La masse qui fait saillie à la face antérieure est incluse dans le parenchyme, son diamètre est de 14 cm. Au voisinage de cette masse, on remarque quelques petites nodosités sous-capsulaires.

Ces formations du lobe gauche sont nécrobiosées et hémorragiques. De ce fait, se forment des cavités pseudo-kystiques.

Le lobe droit est envahi dans toute sa masse par des formations tumorales plus petites, dont la taille va de celle d'une lentille à celle d'une noix.

Les voies biliaires sont perméables. La vésicule, dont la paroi est souple, contient deux calculs. Ces calculs sont libres dans la cavité vésicale, ils sont de la taille d'une noisette.

A la face antérieure du pédicule hépatique, dans son segment épiploïque, plusieurs ganglions sont apparents.

La rate est de dimension normale. Elle contient près de son bord antérieur un petit nodule sous-capsulaire de la taille d'un pois.

Le pancréas (100 grs) est normal.

L'estomac est extérieurement normal. Ouvert, il ne présente ni ulcération, ni tumeur, mais sa paroi est œdémateuse, légèrement hémorragique le long de la petite courbure. Le tronc cœliaque et ses branches sont normaux.

Les reins pèsent respectivement : 205 grs à droite, 185 grs à gauche. Leur décapsulation est facile. A la coupe, ils paraissent congestionnés et bigarrés dans la corticale surtout. Les calices et les bassinets sont un peu dilatés. On ne note aucune anomalie au niveau des uretères. Les organes génitaux et la vessie sont normaux.

Cette autopsie permet de tirer les conclusions suivantes :

Tumeur iléale avec métastases hépatiques volumineuses et multiples, et probablement quelques minimes lésions métastatiques au niveau de la rate et de la plèvre médiastine (à confirmer par l'examen histologique). Les viscères sont en général congestionnés.

Le cœur droit est macroscopiquement normal.

2°) Etude histologique :

Deux conclusions s'en dégagent : d'une part la présence de foyers néoplasiques multiples de structure identique, d'autre part des modifications viscérales consécutives à des troubles vasomoteurs.

a) La structure tumorale.

La tumeur iléale primitive et les lésions métastatiques ganglionnaires, hépatiques, pleuro-pulmonaires et spléniques ainsi que les multiples métastases microscopiques, décelées seulement par l'examen systématique des viscères (dans la rate et dans le myocarde), ont toutes la même architecture et les mêmes propriétés.

Tous ces nodules tumoraux sont formés de l'agglomération de cellules cubiques claires ou faiblement basophiles. Le noyau central est rarement monstrueux, il est en général vésiculeux, parfois encoché.

Ces éléments se réunissent le plus souvent en travées et en petits nodules ; parfois ils se disposent (en particulier dans la tumeur iléale primitive) en tubes glanduliformes.

Tous ces groupes cellulaires ont des connexions étroites avec les vaisseaux sanguins et cet aspect endocrine est particulièrement net au niveau des tumeurs hépatiques. Ces cellules ont un chondriosome encore visible, elles sont complètement dépourvues de glycogène. Par contre, le parenchyme hépatique voisin en contient comme tout parenchyme hépatique normal (cette constatation a été effectuée à partir d'un fragment biopsique fixé dans du Bouin alcoolique). Ces

cellules tumorales n'ont aucune activité phosphatasique, alors que le parenchyme hépatique voisin est le siège d'une intense activité phosphatasique alcaline.

Notons enfin, que dans les micro-métastases, les cellules s'agencent selon le type nodulaire sans disposition endocrine apparente.

b) Les modifications extra-tumorales.

On observe, en certains endroits, des modifications histologiques en rapport avec la proximité des métastases. Il s'agit de réactions vasomotrices très nettes au pourtour des métastases ainsi que dans les reins. Les artérioles et capillaires rénaux sont dilatés. On note à ce niveau, en plus de cette congestion, la présence de quelques infiltrats cellulaires interstitiels.

La structure du myocarde est normale à l'exception d'une certaine hypertrophie des fibres ventriculaires gauches. L'endocarde est sain, sauf au niveau de la valvule mitrale qui est épaissie. L'examen systématique des parois ventriculaires permet de découvrir de minuscules lésions métastatiques.

En dehors de la zone infarctée, les poumons ont une structure histologique normale avec une vascularisation intacte.

Les capsules surrénales ont également des caractères histologiques normaux, à l'exception d'un ilot d'hypertrophie de la spongiocytaire sans adénome.

Les conclusions de cette étude anatomo-pathologique sont les suivantes :

a) Présence d'une tumeur carcinoïde du grêle à partir de laquelle se sont constituées des métastases multiples, les plus importantes étant hépatiques ; d'autres, de volume réduit, ont été constatées dans la rate, sur la plèvre médiastine et dans les parois ventriculaires.

b) Les métastases hépatiques ont une structure endocrine marquée.

c) De faibles modifications vasculaires ont été constatées au niveau des divers viscères et organes. L'examen histologique révèle l'existence d'une endocardite modérée à prédominance gauche, qui était passée inaperçue à l'autopsie. Il y a également une infiltration interstitielle des reins.

Enfin, le lobe inférieur du poumon gauche présente un segment inférieur infarcté. Ces conclusions appellent quelques commentaires.

B) Commentaires.

L'étude de ce cas permet de souligner certaines particularités anatomo-pathologiques et de situer les caractères histochimiques observés, par rapport à six autres carcinoïdes étudiés simultanément au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Rouen.

1°) Particularités anatomo-pathologiques.

a) Aspect et distribution des métastases :

Les diverses formations métastatiques sont variables dans leur volume.

Elles sont faites de cellules monomorphes dont les connexions avec les vaisseaux ne sont pas semblables d'une localisation à l'autre.

Les caractères de glande endocrine sont nets dans la tumeur iléale, ils sont esquissés seulement dans les petites métastases.

Dans les nodules tumoraux hépatiques, les sinusoides endocrines sont extrêmement développés. Tantôt ils bordent les travées, tantôt ils les creusent et assurent ainsi un contact important entre les cellules tumorales et le courant sanguin.

Il a également été noté au cours de cette autopsie que la tumeur carcinoïde de l'intestin a provoqué l'apparition de métastases multiples, de taille très variable. Certaines sont remarquables par leur topographie rare et leur petite dimension (métastases spléniques et surtout métastases myocardiques).

Les métastases myocardiques sont très petites ; elles n'ont été révélées que par l'étude systématique des parois ventriculaires ; elles n'ont provoqué aucune modification dans leur voisinage.

b) Recherche des lésions du cœur droit et de l'artère pulmonaire :

Cette recherche n'a abouti à aucun résultat positif. Le cœur droit et l'artère pulmonaire sont intacts.

Les atteintes du cœur droit et de l'artère pulmonaire observées par les auteurs scandinaves et suisses n'ont donc pas été observées dans ce cas. Ce fait peut être considéré comme la conséquence de l'évolution de la maladie qui, chez notre malade, n'a pas été prolongée.

Les anomalies constatées dans le cœur gauche (hypertrophie et endocardite plastique de la mitrale), ne peuvent être considérées que comme des lésions contingentes anciennes.

c) Modifications rénales :

Il n'y a, au niveau des reins, ni infarctus, ni glomérulite hémorragique.

D'assez nombreuses artéριοles sont hyalinisées. Quelques traînées de leucocytes suivent les espaces interstitiels et prolongent parfois des îlots inflammatoires péricaliciels réalisant un aspect de néphrite interstitielle ascendante.

Ces modifications ne peuvent être rattachées à l'action de la Sérotonine. En effet, les altérations rénales obtenues par Luciano, Fiore, Donati et Erspamer en injectant de la 5-Hydroxytryptamine par voie veineuse, n'ont pas ces caractères. Il s'agit d'infarctus ou de phénomènes d'exclusion du type Trueta.

d) Etude du Cerveau :

Les seules anomalies constatées dans le cerveau se traduisent par une discrète congestion du réseau vasculaire leptoméningé et intra-parenchymateux, et une infiltration œdémateuse des deux lobes temporaux avec dilatation des gaines piogliales et dissociation de la glie notamment au niveau du cortex. En outre, plusieurs neurones des noyaux bulbo-protubérantiels et cérébelleux sont vacuolisés mais sans dégénérescence.

Il est possible, mais non démontré, que les incidents de type Bravais Jackson, signalés dans l'observation, soient en rapport avec des poussées œdémateuses prédominant sur l'un des lobes temporaux.

Ainsi se résument les conclusions de l'examen systématique du cerveau, effectué en tenant compte du syndrome temporal noté chez cette malade et précisé par l'électroencéphalogramme. Les coupes ont été effectuées dans les territoires des hémisphères, de la paroi du troisième ventricule, des pédoncules et du rhombencéphale.

2°) Particularités histochimiques.

L'étude histochimique effectuée dans le cas de notre malade, a donné lieu à un certain nombre de constatations.

Il faut noter, tout d'abord, que cette étude a été faite à partir de prélèvements biopsiques et non dans les documents d'autopsie.

En effet, comme l'ont montré Hamperl, Erspamer, Feyrter, Ratzenhofer et Lembeck, les propriétés histochimiques des carcinoïdes s'effacent très vite après la mort.

Quatre méthodes ont été utilisées. Elles exigent toutes une fixation par le formol :

L'argento réduction et la réaction argentaffine de P. Masson.

Les granulations argento-réductrices réduisent à l'état métallique le nitrate d'argent ammoniacal, alors que les granulations argentaffines fixent les sels d'argent, mais ne peuvent donner lieu à la précipitation d'argent qu'après adjonction d'un agent réducteur.

Une première coloration par le nitrate d'argent ammoniacal, montre les granulations argento-réductrices.

Une deuxième méthode utilisant le Bielchowsky montrera, s'il y a des grains argentaffines, une densité plus forte en granulations noires que sur la préparation traitée par le nitrate d'argent ammoniacal seul.

Mise en évidence de la fluorescence des cellules fixées par le formol, Gomori considère cette propriété comme caractéristique de ce type de cellules.

Les cellules ou les granulations présentent sous l'influence d'un éclairage ultra-violet (proche ultra-violet) une fluorescence jaune, plus ou moins apparente.

La Diazoréaction suivant la méthode de Cordier et Lison.

Cette réaction fait agir un dérivé diazoté d'amine cyclique sur les tissus. Ce dérivé diazoté a la propriété de donner, avec les dérivés phénoliques, un colorant azoïque coloré. Cela se traduit par l'apparition, dans certaines cellules de carcinoïdes, de granulations colorées.

L'application de ces méthodes de coloration donna dans le cas présent le résultat suivant :

Elles ne purent être effectuées qu'à partir de la métastase hépatique biopsiée, toutes les autres lésions tumorales étant des pièces d'autopsie :

Les cellules de la métastase « carcinoïde » du foie donnaient :

- une réaction argentaffine moyennement positive (+ +) ;
- une réaction argento-réductrice très positive (+ + + +) ;
- une réaction de fluorescence nettement positive (+ + +) ;
- une Diazoréaction faiblement positive (+-).

Avant de commenter ces résultats et de voir quelles interprétations ont été données par différents auteurs, de résultats analogues ou différents, nous voudrions d'abord présenter, dans un tableau comparatif, les observations faites au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Rouen, dans divers cas de carcinoïdes, en tenant compte des manifestations cliniques et, si possible, des résultats du dosage de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique urinaire (5-H.I.A.A.).

Notre malade correspond dans ce tableau au n° 18.117 H.

Références des préparations	Siège de la lésion	Réaction argentaffine	Réaction argento-réductrice	Fluorescence jaune	Diazo-réaction	Flush Syndrome	Dosage de 5 H. I. A. A.
E. 2.799	Iléon	+	+++++	0	0	0	
E. 6.137	Cæcum	+	+++++	0	0	0	
»	Mét. Hépatique	+	+++++	0	0	0	
H. 11.461 ...	Appendice	++	+++++	0 ±	0	0	
H. 13.367 ...	Iléon	+++	+++++	+++++	+++++	?	
H. 15.946 ...	M. Paroi Abdominale	+	+++++	0	0	0	
H. 18.117 ...	M. Hépatique	++	+++++	+++	+	+++++	+++++
H. 19.601 ...	Appendice	+	+++++	0	0	0	0

Ces résultats appellent quelques commentaires :

a) Toutes ces tumeurs présentent en commun une réaction argento-réductrice très intense.

Au faible grossissement, les amas néoplasiques sont si noirs qu'on ne peut distinguer les cellules.

La réaction argentaffine est constante, bien que d'intensité variable.

Ces deux réactions sont donc caractéristiques et ont une valeur diagnostique certaine.

Elles n'ont, par contre, aucune valeur pour prévoir l'activité fonctionnelle de la tumeur, ni la malignité de la lésion.

b) La fluorescence jaune et la diazoréaction donnent, l'une et l'autre, des résultats sensiblement superposables ; elles sont positives dans les mêmes cas.

Dans celui de notre malade, la positivité de ces deux réactions s'accompagne de manifestations pathologiques marquées et d'un accroissement de l'élimination urinaire de l'Acide 5-Hydroxyindolè-acétique.

Dans 5 des 7 cas cités, les réactions histochimiques en question sont négatives ; et dans ces 5 cas, il s'agissait de carcinoïdes ne s'accompagnant pas de signes cliniques fonctionnels, même en présence de métastases hépatiques importantes (H. 6.137).

Il semble donc qu'il y ait une relation directe entre Fluorescence ou Diazoréaction et les manifestations pathologiques du Flush-Syndrome.

Le cas n° H. 13.367 n'a pu donner lieu à une observation complète. Nous savons seulement qu'avant l'intervention, cette malade n'avait présenté aucune manifestation générale de type « Flush-Syndrome » et que les suites opératoires furent normales. Cette malade est morte deux ans plus tard et le bulletin de décès porte comme cause de décès « Cancer du foie ».

Ces constatations histochimiques appellent quelques commentaires.

Commentaires et étude histochimique générale.

Il résulte donc, de l'étude histochimique précédente, que l'intensité de la fluorescence observée, ainsi que la positivité de la Diazoréaction correspondent, l'une et l'autre, à la présence dans les cellules d'une substance responsable des manifestations pathologiques du « Flush-Syndrome ».

Cette question des relations entre les propriétés histochimiques de cellules des carcinoïdes et la présence de Sérotonine dans ces mêmes cellules a fait l'objet d'une étude approfondie.

Deux auteurs allemands, Ratzenhofer et Lembeck, en ont publié les résultats en 1954. En comparant les propriétés pharmacodynamiques de la Sérotonine et celles d'extraits obtenus à partir de

tumeurs carcinoïdes, ils ont pu montrer que ces réactions histo-chimiques ainsi que les propriétés argentaffines et argento-réductrices étaient liées à la présence de 5-Hydroxytryptamine, et confirmer ainsi ce que de nombreux auteurs avaient supposé.

La difficulté essentielle de ces recherches était d'éliminer l'action de substances interférentes qui pouvaient agir dans le même sens et donner lieu à des interprétations inexactes.

Ils utilisèrent, comme test pharmacodynamique, l'action de la Sérotonine sur l'intestin de cobaye et sur l'utérus de rate.

Erspamer, Dialgish, Toh et Work avaient montré, en effet, en 1953, que la 5-Hydroxytryptamine provoquait la contraction de l'intestin isolé et de l'utérus, aussi bien chez le cobaye que chez le rat et le lapin. Ils considéraient ce test pharmacologique comme le plus valable.

Il fallut, toutefois, pour que les expériences de Ratzenhofer et Lembeck soient indiscutables, éliminer l'action de substances naturellement contenues dans la paroi intestinale et qui risquaient d'agir dans le même sens.

Ils durent neutraliser successivement l'action de l'acétylcholine, de l'histamine et du facteur peptidique P.

Ces recherches compliquées leur permirent de prouver de façon certaine que les extraits tumoraux exerçaient une action en tout point comparable à celle de la Sérotonine, et que l'action obtenue était proportionnelle à l'intensité des réactions histo-chimiques.

Ils montrèrent également, en soumettant les extraits obtenus à une absorption chromatographique sur papier, que la zone correspondant à l'hydroxytryptamine était colorable par la Diazoréaction, et que le produit obtenu par élution de cette zone présentait une action maxima vis-à-vis de l'intestin de cobaye et de l'utérus de rate.

Les travaux de Ratzenhofer et Lembeck permettent donc d'assimiler les caractères histo-chimiques des carcinoïdes à la quantité de Sérotonine libre ou combinée que contiennent les cellules carcinoïdiennes.

Les conclusions histo-chimiques de ces travaux se résument comme suit :

a) La fluorescence particulière des cellules tumorales est superposable à celle des extraits tumoraux et de la sérotonine de synthèse.

b) La coloration brune que prennent les cellules tumorales par oxydation, par le bichromate formolé (Masson), par exemple, est comparable à celle que prennent les Solutions de 5-Hydroxytryptamine au cours de l'oxydation en milieu alcalin.

c) Le fort pouvoir réducteur des granulations cellulaires (comportement argentaffine des granulations du pôle basal) est fonction des propriétés réductrices de la 5-Hydroxytryptamine qui peut réduire les sels d'or et d'argent (Rapport, Green et Page, 1948).

d) La Diazoréaction (Diazoréactif stabilisé Echtrosalz B) est superposable à la coloration obtenue à partir des extraits tumoraux et à partir de la sérotonine synthétique.

e) Action du formol :

La fixation par le formol est nécessaire pour obtenir des granulations colorables par Diazoréaction, fluorescentes et réductrices. Ces granulations sont, en effet, fixées dans les cellules par le formol et se différencient, de ce fait, de la sérotonine de synthèse qui est soluble dans l'eau.

La fixation par un formol trop dilué (5 %) s'accompagne d'une diminution de la Diazoréaction.

De même, la Sérotonine qui a séjourné dans du formol à 5 %, à la température ambiante, ne présente qu'une très faible Diazoréaction.

L'action du formol bouillant sur les coupes provoque la négativation de la Diazoréaction. Ce fait est comparable à l'inactivation pharmacodynamique de l'entéramine déjà obtenue dans les mêmes conditions par Erspamer, en 1940. Cette inactivation de la sérotonine par le formol (fixation de trop longue durée ou formol chauffé) est considérée par Barter et Pearse comme la conséquence d'une transformation en un dérivé (l'Harmaline) inactif du point de vue pharmacologique et qui ne possède plus de fonction phénol libre susceptible de donner la diazoréaction.

f) Il est possible de trouver dans la muqueuse intestinale des cellules de Kulchitzki vides, sans granulations apparentes. Feyrter les a considérées comme des éléments d'un « cycle de sécrétion ». Le seul caractère spécifique de ces cellules est la position caractéristique du noyau, loin du pôle basal.

g) Enfin, comme l'a signalé Masson, le centrosome des cellules de Kulchitzki se trouve dans la couche granuleuse au voisinage du pôle basal. Il s'agit là d'une « polarité purement endocrine ».

Nous ajouterons que l'activité pathologique des lésions nous paraît être en relation directe avec la structure de la tumeur. Les métastases hépatiques qui paraissent les plus actives et qui sont indispensables à l'apparition du syndrome, ont une structure endocrine beaucoup plus apparente que les autres localisations.

Il résulte des conclusions de ce travail histochimique, que les cellules jaunes de Schmidt ou cellules de Kulchitzky, au même titre que les cellules carcinoïdes, peuvent être assimilées à des cellules à sécrétion interne ; leur produit de sécrétion étant la sérotonine.

Un certain nombre d'analogies, mises en évidence par Rulzenhofer et Lembeck, entre la sérotonine et l'adrénaline incitent ces auteurs à émettre l'hypothèse suivante :

La sérotonine existerait sous une forme combinée et serait déversée dans le sang, sous l'influence d'excitations nerveuses, tout comme l'adrénaline médullo-surrénale.

Cette hypothèse s'accorde bien avec la conception neuro-endocrinienne de Pierre Masson.

Les résultats de l'important travail de Ratzenhofer et Lembeck n'apportent aucune explication à la remarque que nous avons faite concernant les relations entre les propriétés histochimiques et les manifestations physiopathologiques du « Flush-Syndrome ». Ils considèrent que toutes les réactions histochimiques sont, au même titre, le reflet de la présence de sérotonine et ne font aucune différence entre propriétés réductrices d'une part, et fluorescence et diazoréaction d'autre part.

Or, nous avons constaté que seuls les caractères de fluorescence et la diazoréaction positive pouvaient être retenus comme tests histochimiques proportionnels à l'intensité des manifestations générales de la « carcinoïdose maladie ». Les propriétés argentaffines ou argento-réductrices s'observent, en effet, dans tous les cas de carcinoïdes. Elles ont une grande valeur pour établir l'identification histologique de ces tumeurs, mais elles ne paraissent nullement refléter l'importance de l'activité sécrétoire des cellules.

Il nous faut donc supposer que la sérotonine existe dans les granulations argentaffines sous forme d'un complexe ou d'un produit de stockage qui, tout en conservant ses propriétés réductrices ou argentaffines, ne possède pas de fonction phénol libre susceptible de donner une diazoréaction positive.

Ce n'est que lorsque la sécrétion de sérotonine augmente considérablement (peut-être sous l'influence de stimulations nerveuses), que la sérotonine active se trouve dans les cellules et peut être mise en évidence par ses réactions spécifiques (fluorescence et diazoréaction).

En somme, les propriétés histochimiques des granulations des cellules tumorales passent par une série de stades successifs, évoluant toujours dans le même sens :

A un premier stade, les cellules ne possèdent pas de granulations argentaffines (ce stade décrit par Erspamer s'observe très rarement).

A un deuxième stade, apparaissent des granulations argentaffines mais non argento-réductrices.

A un troisième stade, ces granulations argentaffines deviennent également argento-réductrices.

Ces trois stades de la maturation des cellules ont été mis en évidence, comme nous l'avons indiqué dans l'Historique du début, par Erspamer. Il nous paraît donc logique d'ajouter un quatrième stade pendant lequel les granulations acquièrent, en plus des propriétés argentaffines et argento-réductrices, une fluorescence particulière et une diazoréaction positive ; ces deux dernières propriétés paraissant seules correspondre à la présence de sérotonine physiologiquement active.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE DE LA SÉROTONINE

L'étude histochimique, faite au chapitre précédent, nous a déjà donné l'occasion d'étudier sommairement les propriétés pharmacodynamique de la sérotonine.

C'est, en effet, en comparant les propriétés histochimiques des cellules à l'activité pharmacodynamique d'extraits tumoraux que Lembeck a pu montrer que les caractères histochimiques des cellules étaient en relation avec leur richesse en sérotonine.

Il nous paraît logique, avant de voir quelles sont les conceptions biochimiques actuelles, d'étudier en détail le comportement des divers organes sous l'influence de la sérotonine.

A) Propriétés pharmacologiques de la Sérotonine.

A la suite des travaux d'Erspamer et de la constatation faite par lui de la présence, dans divers tissus de vertébrés et d'invertébrés, d'entéramine (tissus chromaffine de l'intestin, thrombocytes, rate et certaines structures nerveuses centrales et périphériques), à la suite également des travaux de Rapport, établissant l'identité entre l'entéramine, la Sérotonine et la 5-Hydroxytryptamine, de nombreux auteurs s'efforcèrent de préciser l'activité pharmacodynamique de ce produit biologique.

De ces travaux, nombreux et parfois contradictoires, se dégagent un certain nombre de faits certains.

La Toxicité aiguë de la Sérotonine est faible :

Le L D 50 (dose entraînant la mort de la moitié des animaux), par voie intra-veineuse, est de 160 milligrammes par kg chez la souris et de 30 milligrammes par kg chez le rat. La toxicité chronique est moins bien précisée.

L'action sur la musculature lisse.

Cette action est certainement la plus fidèle et la plus constante. Nous avons vu que Lembeck l'a utilisée pour effectuer le dosage biologique de la Sérotonine. A l'exception du système vasculaire, toutes les fibres lisses sont stimulées (hyperpéristaltisme intestinal, hypertonie utérine, augmentation du tonus vésical, etc...).

L'action sur les vaisseaux est plus complexe :

Sur des segments ou des territoires isolés, elle est généralement constrictrice. Sur l'animal entier, la réponse est variable. Elle dépend de l'espèce animale, de la voie d'introduction, du type d'anesthésie, du tonus vasculaire neurogène et de la dose injectée.

Par exemple, le chien anesthésié au penthiobarbital répond à l'injection intra-veineuse de la façon suivante :

a) D'abord, chute tensionnelle rapide, avec bradycardie et augmentation de la vagotonie ; cette hypotension a peut-être pour cause une vasoconstriction pulmonaire.

Elle est rapidement suivie :

b) D'une phase d'hypertension consécutive à l'action vaso-constrictrice générale de la Sérotonine. A cette phase succède :

c) Une phase d'hypotension prolongée de moindre intensité que la première et qui dépend d'une inhibition du tonus vaso-constricteur neurogénique.

Chez le chien anesthésié au chloralose-morphine, l'action débute par une hypertension avec bradycardie, à laquelle succède un tachycardie avec hyperpnée qui accroît l'hypertension.

La Sérotonine exerce également une action stimulante puissante sur les récepteurs carotidiens et aortiques. Cette action est en grande partie responsable de l'hyperpnée observée par injection de doses faibles. Cette hyperpnée contribue à déclencher la réponse hypertensive.

L'action vaso-constrictrice de la sérotonine est particulièrement intense sur les vaisseaux de l'oreille du lapin, puisqu'elle agit dix fois plus que l'adrénaline.

Elle agit également intensément dans ce sens sur les vaisseaux du rein. Par contre, le débit coronarien est augmenté.

L'action cardiaque de la Sérotonine se fait en deux temps successifs :

Dans une première phase, elle exerce une action inotrope et chronotrope négative, comparable à l'action de l'acétylcholine (caractères cholinergiques).

Dans une deuxième phase, au contraire, vont apparaître des caractères adrénergiques. On observe alors une accélération du cœur (action chronotrope positive) et une augmentation de l'amplitude des contractions (action inotrope positive).

Enfin, Erspamer a constaté que la sérotonine exerce une action inhibitrice sur la diurèse du rat. L'action antidiurétique est constante, quelle que soit la voie d'introduction. Elle s'accompagne d'une diminution de la « Clearance » de l'acide paraaminohippurique et des sulfocyanates.

Selon Page, cette action serait la conséquence d'une vaso-constriction rénale sélective. Cette conception est basée sur le fait que cette vaso-constriction a pu être réalisée sur le rein isolé, mais il faut de très fortes doses pour obtenir cette réponse.

Il semble plus vraisemblable que cette action antidiurétique tire son origine d'une libération de l'hormone antidiurétique hypophysaire.

D'autres actions ont été signalées. Elles ne se manifestent que par suite d'injections de sérotonine à des doses très élevées, extra-physiologiques :

Effet ganglio-plégique - anticurare - histaminergique.

Action Cortisonique : le test de Thorn donne une réponse plus intense si l'A.C.T.H. injecté est accompagné de sérotonine.

Action inhibitrice sur la Cholinestérase.

Action pigmentaire chez la grenouille. Cette action est inhibée par l'hypophysectomie.

Effet métabolique, entraînant une diminution de la consommation d'oxygène chez le rat. Cette action se manifeste également, in vitro, sur des coupes de foie et de cerveau de rat.

La conséquence de cette action antimétabolique est la diminution de l'oxygénation tissulaire pouvant aller jusqu'à l'hypoxie. Cette hypoxie expliquerait selon Gray l'effet radio-protecteur de la sérotonine.

La sérotonine provoque également une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire, conséquence probable d'une vasoconstriction des artérioles pulmonaires ; elle détermine une bronchoconstriction.

Enfin, elle provoque une rubéfaction de la peau du rat.

Il n'est pas possible de tirer de cette étude pharmacologique des conclusions valables quant au rôle physiologique de la sérotonine. En effet, les doses administrées étaient le plus souvent très supérieures à la quantité de sérotonine secrétée par l'organisme dans les conditions physiologiques normales.

Par contre, l'hyperproduction de sérotonine observée au cours des « carcinoïdoses » peut expliquer, à la lumière de ces faits, que des troubles très importants puissent être observés dans des territoires aussi divers que le tractus digestif, la peau, les bronches et l'appareil cardio-vasculaire.

Trois auteurs américains : Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend, purent provoquer chez l'individu sain, par des injections de sérotonine, une chute tensionnelle et une vasoconstriction des veines cutanées superficielles. Chez deux de leurs malades, atteints de carcinoïde, ils purent, par simple manipulation de la tumeur, provoquer l'apparition de crises vasomotrices.

Ils montrèrent que certaines tumeurs carcinoïdes contiennent des quantités énormes de sérotonine, de l'ordre de 0,8 milligramme par gramme, en même temps que des enzymes capables de l'activer ou de la détruire.

Ces auteurs purent tirer de leur étude les conclusions suivantes :

« La grande majorité de la sérotonine circulante est solidement fixée sur les plaquettes.

Chez les malades atteints de carcinoïdose, la masse de sérotonine circulante fixée est particulièrement élevée.

Cette sérotonine fixée n'est pas responsable des manifestations vasomotrices.

La sérotonine libre, si elle existe, peut être présente dans le plasma à une dose inférieure à $0,02\mu\text{gr.}$ par ml.

Les épisodes vasomoteurs ont probablement pour conséquence une augmentation de la sérotonine libre circulante libérée à partir des plaquettes par un mécanisme pathologique inconnu. »

A l'appui de ces assertions, Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend invoquent le fait que chez les animaux d'expérience, la sérotonine disparaît rapidement de la circulation après perfusion intra-épineuse. Il faut injecter des doses de l'ordre de 15 à 20 milligrammes par kg pour provoquer chez ces animaux une augmentation appréciable de la sérotonine libre.

B) Propriétés biochimiques et métabolisme de la Sérotonine.

Les travaux de Waldenström et de ses collaborateurs Thorson, Björck et Axen ont donc donné un nouvel essor à l'étude biologique de la sérotonine, hormone intestinale, mise en évidence par Erspamer sous le nom d'Entéramine, et identifiée plus tard par Rapport comme étant la 5-Hydroxytryptamine. Jusqu'alors, cette sérotonine avait fait l'objet d'études fragmentaires dont les résultats contradictoires s'étaient montrés forts décevants.

Si les propriétés physiologiques de cette hormone sont encore actuellement presque totalement inconnues, son rôle dans la genèse des troubles généraux de la « carcinoïdose maladie » ne paraît plus discutable.

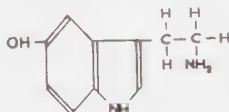
Nous allons voir maintenant quelles sont les propriétés biochimiques de la sérotonine, comment elle est métabolisée dans l'organisme, et, dans la mesure du possible, si l'exagération de sa formation dans la carcinoïdose est due ou non à un trouble de son métabolisme.

C'est à Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend que l'on doit les principaux travaux biochimiques sur cette question.

Structure et propriétés chimiques de la Sérotonine.

La sérotonine est une amine biogène indolique qui dérive d'un acide aminé indispensable le l-tryptophane.

C'est la 5-Hydroxytryptamine.



Il s'agit d'un produit soluble dans l'eau, les alcools, l'éther, l'acétone.

La solution aqueuse présente un spectre d'absorption ultraviolet caractéristique, avec un maximum élevé à 275 m μ , et un second moins important à 295 m μ .

Cette solution est fluorescente, le maximum d'excitation étant à 295 m μ et la fluorescence émise présente un maximum très aigu à 330 m μ .

La sérotonine n'est pas précipitée par les réactifs flocculants des protéines (acide trichloracétique ou perchlorique, hydroxyde de zinc).

Elle donne avec les sels de diazonium de diverses amines cycliques des colorations intenses (rouge avec la paranitraniline, rouge violet avec l' α -nitroso β -naphthol, bleue avec le réactif d'Ehrlich).

Métabolisme de la Sérotonine.

Le ou les lieux de formation de la sérotonine sont encore assez discutés, car cette hormone largement répandue dans l'organisme est, de ce fait, très difficile à localiser.

La seule source indiscutable est représentée par le système argentaffine du tube digestif. Les autres localisations sont beaucoup plus discutables et beaucoup plus difficiles à mettre en évidence. Ceci est particulièrement vrai pour la sérotonine cérébrale dont l'existence est encore controversée. Selon certains, la 5-Hydroxytryptamine y existerait sous une forme conjuguée que les dosages actuels ne peuvent mettre en évidence.

Bien d'autres formations tissulaires pourraient en contenir : les plaquettes sanguines, dont la riche teneur en cette substance a été démontrée ; les cellules basophiles que certains (Benditt et Rowley) considèrent comme l'un des principaux véhicules de la sérotonine ; le poumon en contient une certaine quantité.

Mais le fait de contenir de la sérotonine ne prouve pas que le tissu considéré en soit un lieu de formation. On sait, en effet, que la place importante dévolue au poumon dans le métabolisme de la sérotonine est surtout due à son rôle destructeur. Il semble régulariser le taux de la sérotonine circulante en opposant un barrage entre la circulation porte et la circulation générale.

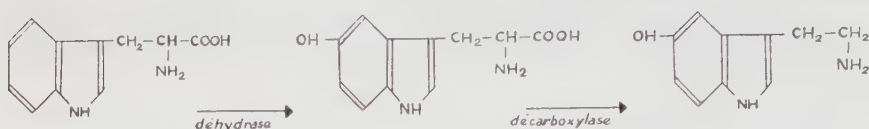
Nous admettons donc, jusqu'à plus ample informé, que la sérotonine est formée par le système argentaffine digestif et surtout celui de l'intestin grêle.

a) La 5-Hydroxytryptamine dérive du Tryptophane.

Le tryptophane subit d'abord l'action d'une déshydrase qui fixe une fonction phénol en 5.

Le produit obtenu est le 5-Hydroxytryptophane.

L'action ultérieure d'une décarboxylase sur ce dérivé le transforme en 5-Hydroxytryptamine.



Certains auteurs n'ont pas été sans remarquer l'analogie qu'il y a entre la formation de la sérotonine à partir du tryptophane et celle de l'adrénaline à partir de la tyrosine.

Ces auteurs ont également établi un parallèle entre l'équilibre oxydoréducteur adrénaline $\longleftrightarrow$ adrénochrome ; l'adrénochrome étant également doué de propriétés fluorescentes.

C'est en raison de ces analogies qu'ils ont supposé que la sérotonine était sécrétée par un processus analogue à celui de la sécrétion adrénalinienne, dans lequel interviendrait le système nerveux. C'était, nous l'avons déjà dit, rejoindre la conception neuroendocrinienne de Pierre Masson et considérer les carcinoïdes comme l'équivalent des phéochromocytomes, la différence provenant de la nature du produit sécrété et de son action physiologique et pharmacologique.

Nous devons donc considérer la sérotonine comme dérivant directement d'un acide aminé indispensable et apporté à l'homme par l'alimentation.

Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend en ont apporté la preuve par une série d'expériences qu'ils publièrent en 1956 dans « The American Journal of Medicine ».

Ils montrèrent d'abord que, chez l'homme normal, l'excrétion urinaire de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique (forme d'élimination urinaire de la quasi totalité de la sérotonine) était relativement constante et peu influencée par les variations de la quantité de Tryptophane ingéré.

Chez le chien également, l'administration de 5 à 10 milligrammes de Tryptophane ne provoque qu'une très faible augmentation du taux de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique urinaire.

Par contre, ils observèrent que chez les malades atteints de carcinoïdose, l'excrétion de ce catabolite urinaire de la sérotonine était fortement influencée par les variations de la quantité de Tryptophane ingéré.

A toute augmentation de la quantité de Tryptophane ingéré, succédait, chez ces malades, une augmentation de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique urinaire et inversement.

Ils montrèrent également qu'à partir d'une certaine dose de Tryptophane (3.500 milligrammes par jour) la capacité maxima de formation de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique par l'organisme est dépassée, et que l'élimination n'est plus proportionnelle à la dose ingérée.

Ils confirmèrent le résultat de ces expériences en faisant ingérer à certains de ces mêmes malades du tryptophane marqué.

L'ingestion de 2 C 14 dl-tryptophane, correspondant à une radio-activité de 20 microcuries, s'accompagne de l'élimination par les urines d'acide 5-Hydroxyindole-acétique radioactif.

Il est donc certain que la sérotonine dérive directement du Tryptophane.

b) Destruction de la sérotonine.

Le métabolisme de la sérotonine est extrêmement actif.

Le marquage par les isotopes a montré que la moitié de la sérotonine circulante est renouvelée en moins de trois heures.

Cette disparition est la conséquence :

1°) D'une élimination rénale :

Rodnight considère que l'élimination urinaire normale de la sérotonine se situe entre 60 gammas et 150 gammas par 24 heures. Comparée au faible taux plasmatique, cette élimination urinaire représente une clearance élevée.

Deux mécanismes ont été invoqués :

— Soit que le rein réalise la biogénèse de la sérotonine (la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en 5-hydroxytryptamine a été constatée *in vitro*), et qu'une partie de celle-ci échappe à la résorption tubulaire.

— Soit que le rein libère la sérotonine fixée sur les plaquettes et l'élimine.

Récemment, en effet, Toh a identifié dans le rein un principe actif qu'il appelle néphrosine, capable de libérer très rapidement la sérotonine des plaquettes.

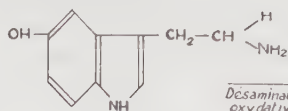
2°) D'une destruction tissulaire :

Le principe vasoconstricteur du sérum disparaît lors de la perfusion à travers le poumon. *In vivo*, les 2/3 de la sérotonine seraient détruits au cours de la traversée pulmonaire ; et *in vitro*, un extrait de poumon partiellement purifié détruit très rapidement la sérotonine par un processus enzymatique monoaminoxydasique.

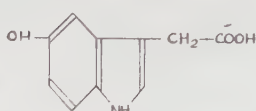
Blashko et ses collaborateurs, Rugh et Quastee, ont montré que la sérotonine est rapidement oxydée par une aminoxydase que l'on trouve dans la plupart des tissus (poumon, rein, foie, etc...).

Cette action conduit à la formation de l'acide 5-hydroxyindole-acétique par l'intermédiaire d'un dérivé aldéhydique qui n'a pu être isolé.

5-Hydroxytryptamine



Acide 5-Hydroxyindole-acétique



Désamination
oxydative

L'acide 5-Hydroxyindole-acétique (5-H.I.A.A.) se trouve dans le plasma à une concentration toujours très supérieure à celle de la sérotonine. Il est éliminé par le rein dans les urines, en partie sous forme libre, en partie conjugué avec le glycocolle (acide 5-Hydroxyindole-acéturique), en partie sous forme d'ester (sulfate).

Son excrétion est constamment augmentée dans les carcinoïdoses malignes.

Conclusions de cette étude biochimique.

La sérotonine est responsable au moins en partie des troubles observés dans les cas de carcinoïdose.

Cette sérotonine est formée à partir du tryptophane, acide aminé indispensable, qui doit être obligatoirement apporté par l'alimentation.

Normalement, cette sérotonine est en faible proportion éliminée par le rein, sous forme libre, alors que la plus grande partie de cette hormone subit dans les tissus une transformation en acide 5-Hydroxyindole-acétique, qui est, lui aussi éliminé par le rein.

Dans les carcinoïdoses, la masse totale de sérotonine circulante est très augmentée. Elle est fixée sur les plaquettes et, de ce fait, inactive. Il est probable que les crises vasomotrices sont provoquées par des décharges de sérotonine libre active, à partir de la forme fixée inactive, par un mécanisme pathologique inconnu.

Le dosage de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique est un élément déterminant du diagnostic des carcinoidoses malignes. L'augmentation du taux urinaire de ce catabolite de la sérotonine est un facteur constant.

Commentaires suscités par l'étude biochimique et pharmacologiques.

Il résulte des travaux de Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend, qu'alors que chez un sujet normal, la quantité de tryptophane utilisée pour la genèse de la sérotonine représente moins de 1 % de la totalité du tryptophane ingéré, dans le syndrome carcinoïde, la tumeur va détourner, au profit de la sérotonine, jusqu'à 60 % du tryptophane pris quotidiennement.

Il paraît donc possible, étant donné le rôle du tryptophane dans la genèse des protéines et de l'amide nicotinique, que les manifestations cliniques observées chez ces malades soient attribuables non seulement à une hyperproduction de sérotonine, mais encore à une carence en acide nicotinique et en protéines, tout particulièrement pendant les périodes d'anorexie et de diarrhée prolongée.

Il est possible aussi d'envisager, comme cause partielle de ces manifestations, l'action de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique, dont on sait que le taux d'augmentation sanguine précède l'augmentation du taux urinaire, puisqu'il est formé par les tissus et éliminé par le rein.

Selon les auteurs américains déjà cités :

1°) L'excès de sérotonine est probablement responsable :

a) De troubles diarrhéiques.

b) De la broncho-constriction et des manifestations pulmonaires qui en découlent.

c) De l'érythème et de la vasoconstriction des veines sous-cutanées (la rougeur cutanée étant à leur avis un effet secondaire).

d) De l'hypotension observée dans le syndrome carcinoïde (la réserpine, agent générateur de sérotonine, produit les mêmes effets).

e) Les incidents cardiaques pourraient être aussi dus à l'action toxique de la sérotonine en excès sur l'endocarde.

Les manifestations cardiaques se voient essentiellement chez des malades atteints de métastases hépatiques et touchent tout d'abord le cœur droit.

Les auteurs américains considèrent que la sérotonine étant détruite par le foie normal, elle ne l'est plus par le foie altéré et, à plus forte raison, sécrétant lui-même de la sérotonine. Le cœur droit reçoit donc seul un sang très riche en sérotonine, le cœur gauche étant protégé par le poumon, dont on sait le rôle destructeur vis-à-vis de la 5-Hydroxytryptamine.

Cette action néfaste sur l'endocarde serait encore accentuée par la carence en Tryptophane.

f) La sérotonine serait aussi responsable des thromboses.

Bien que les malades atteints de carcinoïdes ne présentent aucune anomalie hématologique notable, la « congglutination massive des plaquettes », obtenue chez des rats après injection de sérotonine, pourrait expliquer les manifestations thrombo-emboliques observées.

g) Enfin, les fonctions cérébrales pourraient être légèrement altérées par la sérotonine et dans ces conditions elle pourrait être responsable des troubles encéphaliques observés dans quelques cas.

Les auteurs ont obtenu, en effet, quelques différences dans les effets de la diéthylamine de l'acide lysergique, chez des sujets normaux et chez des sujets porteurs de carcinoïdes.

On sait que ce corps est un antagoniste de la sérotonine. Son action psychique particulière serait très atténuée chez certains malades atteints de carcinoïdose.

2°) La Carence en Amide Nicotinique ne paraît pas avoir de responsabilité dans les manifestations observées, bien que certains auteurs aient pu noter des signes de pellagre chez des malades atteints de carcinoïde.

Néanmoins, il est conseillé de donner à ces malades un excès de vitamine P. P.

3°) La Carence en Protéines serait responsable de la perte de poids observée chez ces malades et de l'effet rapidement cachectisant de l'anorexie et de la diarrhée.

En effet, si l'apport en tryptophane est insuffisant, le bilan azoté peut devenir rapidement négatif dans les carcinoïdoses.

La responsabilité de la sérotonine dans les manifestations générales de la carcinoïdose est donc essentielle, les troubles consécutifs à la déviation du Tryptophane ne paraissent avoir qu'une incidence mineure.

C) Physiopathologie de la Sérotonine.

Il nous paraît logique, à la suite de cette étude biochimique, et bien que cela nous écarte un peu de la « carcinoïdose », de voir sommairement quelles sont les données physiopathologiques actuelles concernant la sérotonine.

Il est probable que le rôle physiologique de cette hormone est tout aussi important que celui de l'adrénaline ou de l'acétylcholine.

Ce rôle physiologique est presque totalement inconnu.

Un certain nombre d'effets physiologiques ou physiopathologiques ont été observés, en dehors de la carcinoïdose. Mathieu du Fossey, dans la Revue du Praticien de juin 1957, en a fait une excellente étude dont nous allons donner les points essentiels.

1°) Sérotonine et Plaquettes sanguines.

Nous avons déjà vu, avec Sjoerdsma, Weissbach et Udenfriend, que la sérotonine était absorbée sur les plaquettes sous forme d'un complexe physiologiquement inactif.

La lyse de ces plaquettes, au cours du premier temps de la coagulation, libère la 5-Hydroxytryptamine, qui provoque ainsi une vaso-constriction locale qui va contribuer à l'hémostase.

Ce phénomène est purement local, car la sérotonine libérée est très rapidement métabolisée.

Cette hypertension est sans doute en rapport avec une excitation des centres vasomoteurs (L. Binet et M. Burstein).

Il semble bien que cette libération relativement brutale de la

sérotonine à partir de la lyse des plaquettes soit le facteur responsable des accidents vasomoteurs impressionnants observés dans les embolies pulmonaires. On sait, en effet, que l'intensité du choc n'est nullement proportionnelle à l'importance de l'embolie. Les recherches expérimentales de G. Smith et N. Smith sur le chat montrent, d'une façon quasi irréfutable, que la sérotonine, libérée par le caillot, a une responsabilité considérable dans la pathogénie de ces accidents.

Cette action constrictrice ne borne pas son effet au système artériolo-capillaire ; elle s'adresse également au système veineux. Il semble que son rôle puisse être invoqué dans certains troubles circulatoires des phlébites (les œdèmes, l'accélération du pouls, l'angoisse particulière des phlébites en voie de constitution, paraissent devoir être considérés comme des phénomènes vasomoteurs généraux en rapport avec le veino-spasme). Il semble bien que la sérotonine ait là aussi une certaine responsabilité. Enfin, la 5-Hydroxytryptamine agit dans l'hémostase en provoquant une augmentation du taux des plaquettes et un raccourcissement du temps de saignement.

2°) Sérotonine et Intestin.

La sérotonine est synthétisée au niveau de la muqueuse intestinale dans le système argentaffine, mais son rôle physiologique sur la motricité intestinale est mal connu. On sait qu'elle augmente le péristaltisme et favorise la sécrétion du mucus.

Son rôle dans la pathologie des carcinoïdes est actuellement indiscutable.

3°) Sérotonine et action tissulaire.

La sérotonine exerce probablement dans nombre de tissus une action parallèle à l'action de l'histamine.

Il est vraisemblable qu'elle intervient au même titre dans la pathogénie de nombreuses manifestations anaphylactiques, dans de nombreux phénomènes inflammatoires. Il est même permis de supposer que la 5-Hydroxytryptamine est le ou les facteurs responsables de l'œdème observé dans les inflammations aiguës, et même de la douleur associée à ce type d'inflammation.

Enfin, il semble également possible que la 5-Hydroxytryptamine ait un rôle dans la physiopathologie du diabète.

4°) Sérotonine et activité cérébrale.

Il semble bien, quoique ce fait fasse encore l'objet de discussions, que la sérotonine se trouve dans le cerveau en quantité notable. Il semble d'ailleurs que l'hypothalamus soit la partie du cerveau la plus riche en cette hormone.

Certains auteurs la considèrent comme un facteur indispensable, activateur ou modérateur de l'activité cérébrale.

Son antagonisme avec la diéthylamide de l'acide lysergique et avec la diméthylsérotonine ou bufoténine a permis à certains de penser que le blocage de la 5-Hydroxytryptamine pouvait être responsable de désordres psychiatriques (Schizophrénie en particulier).

Malheureusement, des faits exactement contradictoires rendent cette conception illusoire.

Ainsi la réserpine, qui provoque une libération de sérotonine et est un tranquillisant très utilisé en neuropsychiatrie, voit son administration s'accompagner, au niveau de l'encéphale, de la réaction inverse. La sérotonine cérébrale diminue sous l'influence de la réserpine. Certains pensent que la réserpine, en libérant la sérotonine, en facilite la destruction par la monoaminoxydase.

La chlorpromazine, dont la réputation d'agent tranquillisant n'est plus à faire, s'accompagne également d'une diminution de la sérotonine cérébrale (la chlorpromazine est un antagoniste de la sérotonine).

Le gardénal, les bromures, antiépileptiques bien connus, provoquent également une diminution de la sérotonine cérébrale.

Enfin, Sjoerdsma a montré récemment que l'isoniazide, en bloquant l'enzyme neutralisant la 5 H. T. (monoamino-oxydase), favorise l'apparition de la 5 H. T. Or, on sait que le traitement par l'I. N. H. est responsable d'un certain nombre de manifestations neuro-psychiatriques pathologiques.

Une troisième hypothèse fait de la sérotonine un médiateur chimique agissant au niveau des divers synapses nerveux pour assurer le fonctionnement des divers circuits nerveux, en particulier cérébraux. Cette hypothèse a le mérite de rendre compatibles les fa.'s apparemment contradictoires qui ont été évoqués ci-dessus.

ÉTUDE CLINIQUE DU SYNDROME CARCINOÏDE SEMEIOLOGIE ACTUELLE DE LA CARCINOÏDOSE

La maladie générale carcinoïdienne a donc fait l'objet, depuis plusieurs années, d'une étude importante.

Cette étude a permis de mettre en évidence le rôle d'une hormone qui, jusqu'alors avait fait assez peu parler d'elle.

Nous ne disposons actuellement au sujet de son rôle physiologique que de renseignements fragmentaires et souvent contradictoires, mais il est permis de supposer que son influence dans l'organisme est considérable et qu'elle s'exerce sur des fonctions nombreuses et diverses.

Si nous connaissons très mal les effets de la sérotonine aux doses physiologiques, nous sommes beaucoup mieux informés des conséquences qu'entraîne le surdosage pathologique de cette hormone.

Nous savons maintenant que le groupement symptomatique qui caractérise la maladie carcinoïdienne et dont A. Thorson et ses collaborateurs, H. Waldenström et Lundberg, puis Sjoerdsma et ses collaborateurs ont fait une remarquable étude, a pour cause biologique essentielle une hyperproduction de 5-Hydroxytryptamine.

Un certain nombre de publications françaises ont été faites ces dernières années sur ce sujet :

R. Picard, J.-P. Kerneis, Y. Bruneau ont, en 1950, fait paraître une excellente revue générale.

M. Perrault et B. Clavel, ainsi que L. de Gennes et M. du Fossey, en 1956, puis Ch. Debray, en 1957, ont publié différentes mises au point sur la sérotonine et les tumeurs carcinoïdes du grêle.

Citons également la publication en langue française d'un auteur belge, F. Flament, en 1956.

Il résulte des nombreux travaux français et étrangers, que la symptomatologie de la carcinoïdose est actuellement bien codifiée et que nous disposons d'une séméiologie suffisamment précise et complète pour permettre bien souvent d'en faire le diagnostic par le seul examen clinique.

La séméiologie des carcinoïdoses comprend :

Des signes abdominaux, des signes cutanéomuqueux, des signes cardiaques, des signes respiratoires.

Il faut peut-être y ajouter des signes articulaires, des signes encéphaliques, des accidents vasculaires thrombotiques.

La simple énumération de ces signes semble découler tout naturellement de l'étude biologique faite antérieurement.

Les signes abdominaux :

a) Signes fonctionnels :

— Les épisodes de diarrhée : conséquences de l'action excitante de la sérotonine en excès sur la motricité intestinale ; ces phénomènes diarrhéiques ne sont cependant pas constants. Ils manquent dans plusieurs observations.

La malade, dont nous avons présenté l'observation, avait une diarrhée de 4 à 5 selles liquides sans douleurs abdominales. Or, cette malade avait toujours été constipée jusqu'alors.

Ces épisodes diarrhéiques sont de durée variable, ils peuvent alterner avec des phases de constipation. Ils peuvent, pendant des années, être le seul signe de la maladie. (Observation de Frazer, de Jenkins et Butcher).

Ils surviennent en général brutalement, sans cause apparente. Ils peuvent ne se produire qu'au moment des crises.

Leur répétition peut entraîner une détérioration importante de l'état général (rôle de la carence en tryptophane et en nicotamide).

La diarrhée est faite de 4 à 20 selles par jour, liquides, d'odeur parfois fétide.

Cette diarrhée peut s'accompagner de douleurs abdominales ou être indolore.

— Les douleurs abdominales.

Faites de coliques intestinales d'intensité variable, parfois discrètes, parfois très vives ; elles sont rarement localisées, mais plus souvent se généralisent à tout l'abdomen.

Elles peuvent s'accompagner ou non d'émission fécale.

Elles peuvent être soulagées par la défécation.

La malade dont nous avons parlé n'avait jamais ressenti de telles douleurs.

Il est probable que ces manifestations douloureuses correspondent à des accidents mécaniques de subocclusion.

— Les borborygmes ne sont pas non plus un signe constant, ils n'ont pas été observés chez notre malade, ils accompagnent habituellement diarrhées et coliques.

— Un ballonnement, des nausées, des vomissements peuvent survenir au moment d'un accident critique.

— « L'aura sensitive », que nous avons décrite en présentant notre observation, paraît être un signe de valeur. Il s'agissait, dans le cas présent, d'une sensation de gonflement de la région ombilicale et sus-ombilicale gauche, qui se transformait rapidement en une sensation de battements tumultueux pénibles, qui montaient vers le creux épigastrique et la région du cœur.

Des éructations, des nausées, parfois un vomissement, accompagnaient ces manifestations désagréables.

Cette « aura sensitive » constituait l'élément précurseur de la crise tant redoutée.

Dans d'autres cas, ces manifestations préliminaires de la crise vasomotrice se traduisent par une douleur abdomino-thoracique suivie également d'une sensation de battements avec impression de blocage thoracique.

En général, cette douleur battante s'accompagne d'une forte angoisse.

Ces manifestations ont probablement pour origine des troubles vasomoteurs déclenchés par la décharge de sérotonine.

b) Signes physiques :

— L'hépatomégalie est un signe constant ; cette hépatomégalie peut être discrète et seulement précisée à l'intervention.

Elle est souvent franche, parfois extraordinaire ; l'une des observations de Sjoerdsma fait état d'un foie dépassant largement l'ombilic.

Elle peut n'intéresser qu'un lobe.

La surface du foie est en général irrégulière, nodulaire, pouvant dessiner une voussure pariétale ; elle peut toutefois conserver un aspect régulier.

Le foie n'est pas douloureux, il peut être pulsatile (Isler et Hedinger).

Cette hépatomégalie ne s'accompagne pas de splénomégalie, ni de circulation collatérale.

Les signes biliaires sont négatifs et les tests hépatiques sont généralement normaux.

Dans notre observation, l'hépatomégalie dessinait une importante voussure épigastrique polybosselée.

Cette hépatomégalie est due à l'envahissement métastatique de l'organe.

La ponction biopsique du foie permet évidemment de préciser la nature de la tumeur.

Cette hépatomégalie métastatique est constamment présente dans les observations de carcinoïdose. Elle paraît indispensable. Elle se voit cependant avec des carcinoïdes métastasiant sans « syndrome carcinoïde ».

— Un épanchement ascitique, libre, souvent associé à un œdème des membres inférieurs, est assez fréquemment observé, en général au terme une évolution prolongée.

— Un syndrome de Kœnig, une tumeur abdominale, peuvent apparaître au bout d'un temps d'évolution assez long.

— La présence de sang dans les selles est rare, elle est cependant signalée par Fraser.

— Une perforation intestinale a été rapportée dans deux cas.

c) Les signes radiologiques.

L'examen radiologique du tube digestif est habituellement décevant.

Dans certaines observations, comme celle de Nordenfeld, il fut toutefois utile, et permit de préciser le siège de la tumeur. Bien souvent, il ne montre pas d'anomalies.

Les signes cutanés et muqueux.

Waldenström divise les modifications tégumentaires en deux groupes :

a) Les modifications prolongées.

b) Les modifications transitoires.

a) Les modifications prolongées comprennent :

— Une rougeur permanente du visage et des muqueuses qui évoque une polyglobulie, mais le nombre des hématies est normal ou inférieur à la normale.

— Une cyanose de même localisation, parfois diffusée à la poitrine et aux membres supérieurs, plus rarement au reste du corps ; il n'y a pas d'hypertension veineuse.

— Rougeur et cyanose peuvent coexister ; la teinte devient alors violet pourpre.

— Les dilatations des veines superficielles du visage sont surtout visibles au niveau du nez et des joues. Elles peuvent s'étendre au thorax, à l'abdomen et aux extrémités supérieures (Rosenbaum, Santer et Claudon).

— Une atrophie cutanée, avec pigmentation rouge-brunâtre des zones découvertes, parfois prurit, dont la coexistence avec une glossite rouge, évoque la pellagre.

Ces signes durables peuvent être au premier plan. L'observation de Scholte était présentée comme un cas d'angiome télangiectasique.

Rosenbaum parlait, dans une de ces observations, de télangiectasie essentielle.

Notre malade ne présentait pas de modifications cutanées de ce type. Il est vrai que l'évolution n'avait probablement pas été suffisamment prolongée pour que ces manifestations cutanées, d'installation lente, aient pu apparaître.

b) Manifestations transitoires.

Elles ont une beaucoup plus grande valeur diagnostique. Waldenström en souligne le premier l'importante signification. C'est leur connaissance qui permit à Nordenfeld de poser cliniquement pour la première fois le diagnostic de carcinoïde avec métastases.

Elles étaient également très évidentes dans l'observation que nous avons rapportée.

Les auteurs suédois et anglo-saxons parlent de flush-syndrome (de flushing : rougeur, rougissement). Ils ne tiennent compte par cette dénomination que de la phase congestive rouge. Y. Geffroy, pour cette raison, préfère l'expression plus générale de Syndrome vasomoteur, ou orage vasomoteur, ou encore désordre vasomoteur.

L'aspect de cet orage vasomoteur est assez variable selon les malades ; il présente toutefois un nombre suffisant de caractères constants pour que son identification soit aisée.

C'est, avant tout, un rougissement des téguments s'installant rapidement, tantôt semblable à lui-même pendant toute sa durée, tantôt s'accroissant progressivement, tantôt procédant par bouffées successives. La teinte va du rose au rouge vif.

La poussée érythémateuse débute toujours par le visage. Elle a un aspect uniforme. Cet érythème peut ou bien rester localisée au visage, ou bien diffuser à tout le corps (le plus souvent) soit très rapidement, soit lentement.

Il arrive parfois que cette diffusion épargne d'importants îlots tégumentaires qui resteront normaux.

Sur le corps, le fond érythémateux va peu à peu se marquer de taches plus rouges (sur les mains, par contre, la rougeur reste homogène). Les taches sont tantôt arrondies, tantôt linéaires ; leur teinte peut être très vive (rouge brique). Elles peuvent confluer, ou au contraire s'atténuer pour parfois s'accroître ensuite.

Le fond érythémateux et les taches s'effacent à la pression.

Les taches sont plus chaudes que les téguments, elles peuvent être surélevées presque urticariennes.

On note parfois un œdème des yeux, du visage et des mains.

Cette bouffée de rougissement s'accompagne d'une sensation de chaleur souvent pénible, et parfois d'une sensation de picotement (sur le visage surtout). Elle intéresse également les muqueuses labiales, buccales et oculaires. Elle provoque parfois une impression de « tympons serrés », consécutive probablement à une congestion de l'oreille moyenne.

Ce rougissement peut être la seule manifestation apparente du syndrome vasomoteur. Mais ce n'est pas la règle. En effet, le plus souvent, alors que le malade est toujours rouge ou commence à perdre un peu son aspect congestif, s'installe une phase de blouissement d'importance variable. La superposition de la rougeur et du blouissement donne un aspect de rougeur cyanique au visage et aux lèvres surtout.

Le malade offre alors un aspect bien particulier, avec ce mélange de zones cutanées, les unes de coloration normale, les autres rouge-violacé, certaines rouge brique, toutes plus ou moins changeantes.

Enfin, parfois survient une troisième phase :

Phase de pâlisement :

L'érythème et la cyanose disparaissent peu à peu, puis la décoloration s'accroît et devient une pâleur de mort.

Le sujet se sent en même temps glacé et est parfois couvert de sueurs froides.

Cet accident vasomoteur dure en moyenne de 2 à 10 minutes.

Dans les accidents dépassant plusieurs minutes, les différents auteurs notent une accélération considérable du pouls (120 à 150 pulsations par minute), elle s'accompagne de palpitations cardiaques avec ou sans diminution de la pression artérielle.

Les manifestations vasculaires générales.

Dans le cas de notre malade, les manifestations vasculaires générales revêtaient une importance exceptionnelle. En quelques secondes et parallèlement à l'apparition des modifications cutanées, se déclenchait un collapsus cardio-vasculaire très impressionnant. Le pouls radial, aussi bien que le pouls fémoral, était imperceptible, la pression artérielle périphérique imprenable, les bruits du cœur à peine audibles. Ce collapsus durait environ 10 à 30 minutes au maximum de son intensité et il fallait souvent 3/4 d'heure pour que la tension artérielle périphérique redevienne prenable.

Le rétablissement de l'équilibre circulatoire normal demandait une heure et demie à deux heures.

L'accident paroxystique de la carcinoïdose correspond donc à une brutale perturbation vasculaire générale. Les manifestations cutanées, qui en sont le caractère le plus apparent, font partie de l'ensemble.

Cet ensemble comporte : d'abord des accidents vasomoteurs abdomino-thoraciques que reflètent la douleur battante et les impressions de constrictions diverses, ensuite des manifestations vasculaires générales provoquant les désordres cutanés et les anomalies pulsatiles et tensionnelles du collapsus cardio-vasculaire.

Il est évident que la répétition de ce désordre vasculaire a obligatoirement des conséquences graves sur tout l'appareil viscéral.

Les anomalies observées au niveau du cœur droit, au niveau de l'appareil pulmonaire, au niveau de l'encéphale, paraissent en découler tout naturellement.

Interprétations physiopathologiques de ces crises vasomotrices.

Il résulte des études pharmacologiques et biochimiques faites antérieurement que la libération brutale de sérotonine, à des doses extra-physiologiques, en est la cause.

Parfois, ces crises surviennent inopinément, mais le plus souvent un élément déclenchant peut être mis en évidence.

Il peut s'agir d'un choc émotif, de l'ingestion d'aliments chauds ou de vin, de l'ingestion de matières grasses, de la palpation de la tumeur abdominale ou hépatique, ou d'un simple changement de position.

La malade qui a fait l'objet de notre étude était particulièrement sensible à toute modification de posture et, même sous narcose,

un déplacement minime provoqua le déclenchement du collapsus.

Bien souvent, le malade lui-même ressent l'imminence de la crise et s'efforce de l'éviter en conservant une immobilité totale ou en refusant toute alimentation.

Le rythme des crises est variable selon les malades et selon le degré de l'évolution ; elle deviennent de plus en plus rapprochées en fonction de la progression de la maladie.

Notre malade présentait des crises pluriquotidiennes au moment de l'intervention.

L'intensité des crises est variable, elle va de la simple bouffée congestive au collapsus dramatique, et la durée est, en général, proportionnelle à l'acuité des poussées vasomotrices.

Il est probable que l'acuité des poussées est en relation avec la quantité de sérotonine libérée et, peut-être, à une sensibilisation de l'organisme à l'action de la 5-Hydroxytryptamine suivant un mécanisme anaphylactique.

Certains auteurs ont reproduit des manifestations analogues par injection de sérotonine chez l'individu normal.

Tous les auteurs sont d'accord pour conclure à la responsabilité de la sérotonine dans la pathogénie des troubles vasomoteurs.

La divergence de vue entre Pernow et Waldenström, d'une part, et Sjoerdsma et ses collaborateurs, d'autre part, ne concerne que la nature, libre ou fixée, de la sérotonine circulante.

Nous avons vu plus haut que cette divergence provenait de l'utilisation de méthodes de dosage différentes.

Il est possible qu'intervienne également, directement ou indirectement, l'histamine. Feldberg et Smith ont montré, en effet, que la sérotonine provoque une libération d'histamine, et Waldenström signale, dans deux observations de « flush syndrome », la présence d'une grande quantité d'histamine dans l'urine.

Cette participation histaminique paraît possible du point de vue clinique, son action pourrait d'ailleurs être augmentée par la carence en amide nicotinique.

Physiopathologie des manifestations cutanées permanentes.

Il semble que l'on puisse incriminer la sérotonine dans la responsabilité de la rougeur chronique, de la cyanose et des téléangiectasies ; mais l'atrophie cutanée et certaines manifestations pellagreuses semblent en rapport avec un processus de dénutrition.

La carence en tryptophane et en nicotamide dont il a été question lors de l'étude biochimique antérieure semble intervenir dans ces manifestations, mais comme nous l'avons dit, cette intervention est secondaire à l'hyperproduction de sérotonine et n'a qu'une incidence mineure.

La pigmentation cutanée, les glossites observées parfois, peut-être la diarrhée, seraient influencées par la carence en nicotamide.

L'atrophie tissulaire, en particulier cutanée, la perte de poids, seraient la conséquence d'une insuffisance protidique (Sjoerdsma a trouvé dans 3 cas, une hypoalbuminémie notable).

Les signes respiratoires.

Certains les ont décrits comme des attaques d'asthme d'un type particulier (Thorson et ses collaborateurs).

La forme la plus habituelle serait une dyspnée expiratoire avec toux (accompagnée ou non d'expectoration), et avec sifflements dans les champs pulmonaires.

Sjoerdsma signale dans un cas une rhinorrhée.

Il semble que tous ces accidents soient contemporains de la perturbation vasomotrice.

L'observation que nous avons rapportée ne fait pas état de telles manifestations. Seule est notée, au début de la crise, une gêne respiratoire prenant l'aspect d'un blocage non douloureux.

Ces signes respiratoires paraissent être la conséquence de l'effet broncho-constricteur de la sérotonine.

Les signes cardiaques.

Les premières observations suédoises et suisses font toutes état de rétrécissement pulmonaire et d'insuffisance ou de sténose de la valvule tricuspide.

La seule anomalie cardiaque, rencontrée chez notre malade, était la présence de métastases carcinoidiennes myocardiques décelées uniquement par un examen histologique systématique. Il n'y avait aucune anomalie macroscopiquement décelable, ni aucun trouble clinique permettant d'envisager de telles lésions du cœur droit.

D'autres auteurs, Lennard, Jones et Snow, ont fait des constatations analogues.

L'existence de lésions cardiaques ne peut donc être considérée comme un élément indispensable du tableau clinique.

Il résulte de notre étude antérieure que l'absence d'atteinte cardiaque est probablement due à l'évolution rapide de la maladie.

La sérotonine doit, pour provoquer le rétrécissement de l'artère pulmonaire et les lésions de l'endocarde, agir suffisamment longtemps et à des doses suffisamment élevées.

Nous avons vu également que les métastases hépatiques interviennent en déversant directement dans le sang du cœur droit la 5-Hydroxytryptamine, alors que chez l'individu normal, le foie, au contraire, bloque la sérotonine apportée par la circulation porte.

Autres éléments du diagnostic clinique.

À côté de ces signes cardinaux, il y a lieu d'ajouter d'autres manifestations de moindre valeur et observées de façon constante.

a) Manifestations articulaires :

Sjoerdsma et ses collaborateurs ont observé de telles manifestations. Ils y voient l'indice d'un désordre généralisé du tissu conjonctif dont les lésions cardio-vasculaires seraient également la conséquence.

Dans l'examen anatomopathologique effectué à propos de notre malade, il n'est pas fait état de modifications notables du tissu conjonctif des différents viscères étudiés.

Ces manifestations articulaires sont donc à envisager. Il ne paraît pas possible d'en donner actuellement une explication valable.

b) Troubles encéphaliques.

Nous avons signalé plus haut que la sérotonine paraît jouer un rôle important dans le mécanisme de la transmission synaptique de l'influx nerveux, en particulier au niveau de l'encéphale. En tant que médiateur chimique, elle jouerait un rôle important dans l'équilibre nerveux.

Il est possible que se trouve là l'explication des manifestations nerveuses observées, sur le plan clinique, dans les carcinoïdoses.

Manifestations cliniques :

Nordenfeld et Bean notent, chez plusieurs de leurs malades, l'apparition de vertiges au moment du « flush ».

Nous rappellerons la torpeur post-critique très importante décrite dans l'observation que nous avons relatée, ainsi que les troubles de la sensibilité subjective sous forme d'une impression ouatée au niveau de l'hémiface gauche et du membre supérieur gauche.

Brandwool et Bain signalent la possibilité d'engorgement des vaisseaux rétinien au moment de la crise vasomotrice.

Sur le plan électroencéphalographique.

L'électroencéphalogramme effectué au sujet de notre malade nous paraît être le seul pratiqué dans un cas analogue. Nous ne retrouvons dans la littérature aucun compte rendu électroencéphalographique concernant un malade atteint de carcinoïdose.

Il nous paraît souhaitable de noter ici les conclusions de cet examen.

« Au cours de l'accident critique, il n'existe pas d'altérations bien caractérisées. Tracé plat, dépourvu d'alpha, renfermant des rythmes lents, difficilement interprétables. Après la crise, les anomalies sont manifestes sous forme d'ondes lentes isolées et de bouffées irrégulières de rythme delta de 2 à 3 c/sec. prédominant sur les régions temporales sans signe de localisation précise. »

Ces tracés témoignent donc d'une certaine souffrance cérébrale sans qu'on puisse en préciser la nature.

L'étude anatomopathologique du cerveau faite systématiquement et tenant compte de la localisation encéphalographique des

lésions, permet d'écarter toute localisation tumorale et rend responsable des anomalies constatées les phénomènes congestifs, avec œdème, remarqués au niveau des lobes temporaux.

Il semble donc que les troubles encéphaliques que l'on peut accessoirement observer dans les carcinoïdoses sont en rapport avec les manifestations vasomotrices dues à la sérotonine, plutôt que la conséquence de l'action directe de la sérotonine sur les cellules nerveuses.

c) L'infarctus pulmonaire.

L'autopsie relatée en détail dans la partie anatomopathologique de ce travail permit de trouver chez cette malade atteinte d'une carcinoïdose un infarcissement segmentaire du poumon droit.

Les poumons présentaient par ailleurs, dans leur ensemble, un aspect congestif et œdémateux.

Ces caractères apportent une confirmation au caractère étendu de l'ébranlement vasculaire mis en évidence par la clinique. Notons également qu'au cours de cette autopsie furent trouvées :

- Une zone congestive légèrement hémorragique, le long de la petite courbure gastrique.

- Une congestion de la corticale rénale.

- Une congestion de la pie-mère et de la substance blanche.

Nous avons vu, en étudiant les effets pharmacologiques de la sérotonine, qu'elle était capable, du moins chez le rat, de provoquer la congutination massive des plaquettes.

Nous avons vu, en étudiant ses caractères physiopathologiques généraux, que la lyse plaquettaire libérait de la sérotonine et provoquait ainsi une vasoconstriction locale favorable à l'hémostase.

Nous avons parlé également du rôle probable de cette hormone dans les accidents dramatiques observés dans les embolies pulmonaires, et dont la gravité n'est pas fonction de l'importance de l'embol.

Nous savons que des expériences récentes permettent de considérer que cette gravité est vraisemblablement proportionnelle à la quantité de sérotonine active libérée par le caillot.

Il nous paraît possible, dans ces conditions, de donner une explication logique sinon exacte de ce qui a été observé dans le cas de notre malade.

La sérotonine aurait d'abord facilité ou provoqué la formation du caillot, cause d'obstruction d'une branche de l'artère pulmonaire. D'où apparition de l'infarctus.

La libération de la sérotonine à partir du caillot ainsi formé aurait considérablement aggravé les manifestations vasculaires de la maladie et précipité d'issue fatale.

Si cette conception était exacte elle permettrait de montrer le danger des manifestations thromboemboliques chez de tels malades et imposerait de tenter de les éviter par tous les moyens.

Résumé de cette étude clinique :

Trois groupements symptomatiques peuvent être isolés :

Un premier groupe comprend :

— La tumeur initiale et ses accidents mécaniques éventuels.

— Ses métastases, en particulier hépatiques, la présence de celles-ci paraissant indispensable à l'apparition de la maladie.

Un deuxième groupe comprend les accidents paroxystiques, c'est-à-dire :

— Les manifestations cutané-muqueuses.

— Les manifestations viscérales qui comprennent :

Les troubles cardio-vasculaires : Tachycardie,

Chute tensionnelle.

Les troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements,

coliques abdominales, diarrhée.

Les anomalies broncho-pulmonaires : gêne respiratoire

pseudo-asthme.

Les perturbations cérébrales : vertiges, somnolence...

Ce deuxième groupe est caractérisé, au point de vue physiopathologique par une brusque décharge de sérotonine, avec les conséquences vasculaires que cela comporte. Elle pourrait aller jusqu'à l'apparition de phénomènes œdémateux et thrombotiques pouvant provoquer la mort du malade.

Un troisième comprend les accidents permanents :

Diarrhée au long cours.

Changements cutanés persistants.

Lésions cardiaques.

Et peut-être lésions articulaires.

Ces manifestations tardives seraient en rapport avec l'imprégnation permanente de l'organisme par un excès de sérotonine et avec les déviations métaboliques entraînées par la consommation excessive du tryptophane. Ces déviations concerneraient surtout les protéines, un peu l'amide nicotinique et peut-être d'autres métabolites.

PARTICULARITES PROPRES A NOTRE OBSERVATION

Nous avons étudié en détail, au début de ce travail, l'aspect anatomo-clinique et biologique d'un cas de carcinoïde de l'intestin grêle, avec métastases hépatiques étendues, et « Flush-Syndrome ».

Nous nous sommes efforcé ensuite de réaliser, avec l'aide des documents retrouvés dans la littérature, une étude générale de cette affection.

Il résulte de la confrontation de toutes ces données que notre observation présente quelques particularités :

a) Particularités cliniques.

Si nous avons retrouvé la plupart des signes observés par les

auteurs scandinaves et suisses, en particulier les troubles vasomoteurs et les signes cutanéomuqueux (transitoires ou prolongés), les signes digestifs, l'hépatomégalie, nous n'avons observé que des anomalies respiratoires mineures et nous n'avons remarqué ni les perturbations cardiaques, ni la « détresse respiratoire », décrites par ces auteurs.

Par contre, nous avons dû insister sur l'importance clinique de l'« aura sensitive » qui précède les crises, sur la valeur de certains troubles encéphaliques (torpeur, troubles de la sensibilité subjective, perturbation électroencéphalographiques), et sur la possibilité de certaines thromboses (infarctus pulmonaire).

A ces particularités cliniques s'associent des particularités anatomopathologiques.

b) Particularités anatomopathologiques.

Nous n'avons retrouvé chez notre malade ni rétrécissement de l'artère pulmonaire, ni anomalies du cœur gauche (en particulier anomalies de la valvule tricuspide). Or, toutes les observations scandinaves ou suisses font état de telles anomalies.

Nous pensons que l'absence de telles lésions chez notre malade est la conséquence d'une évolution trop rapide de la maladie.

Par contre, il nous a été possible d'observer des modifications qui n'avaient pas été signalées jusqu'alors. Ainsi nous avons pu noter :

La présence de lésions œdémateuses ou inflammatoires au niveau du rein et de l'encéphale.

La présence de micrométastases dans le myocarde, dans la rate et sur la plèvre médiastinale.

L'existence d'un infarctus pulmonaire touchant la totalité d'un segment.

Notre étude histochimique a permis de montrer l'importance de la diazoréaction et des propriétés fluorescentes des cellules tumorales.

Nous avons pu en conclure que ces deux réactions étaient le reflet histochimique de la présence d'un excès de sérotonine biologiquement active dans ces cellules, et que la positivité de ces deux réactions était une condition nécessaire à l'apparition du syndrome.

Nous avons montré également que les métastases hépatiques présentaient des caractères endocriniens marqués et qu'ainsi pouvait s'expliquer le rôle indispensable de ces lésions.

c) Particularités biochimiques.

L'amaigrissement observé chez notre malade est peut-être dû à une carence protidique, mais nous n'avons pas observé de manifestations pellagreuces.

Nos constatations concernant l'élimination urinaire de l'acide 5-Hydroxyindole-acétique sont tout à fait superposables à celles faites par les auteurs américains et les auteurs allemands.

CONCLUSION

La confrontation de notre observation et des données retrouvées dans la littérature concernant la « carcinoïdose maladie », nous montre toute l'importance des phénomènes vasomoteurs déclenchés par la libération brutale de sérotonine active dans la circulation.

Nous avons pu montrer que les recherches récentes concernant cette hormone permettent, pour la plupart, de confirmer les conceptions premières des auteurs suédois et suisses sur ce sujet.

Le groupement des études cliniques, physiopathologiques, anatomo-pathologiques et biochimiques nous permet d'avoir une vue d'ensemble sur les modifications anatomiques et humorales qui s'attachent à cette maladie et sur leurs conséquences générales.

Les conditions d'apparition de la tumeur primitive et des métastases hépatiques sont encore inconnues.

Nous ne savons pas pourquoi les cellules de Kulchitzki donnent naissance aux carcinoïdes, comme nous ignorons presque tout de la genèse des proliférations tumorales.

Nous n'avons pas non plus d'arguments valables pour dire, avec P. Masson, que leur degré de malignité est fonction de leur localisation et de la motilité de l'organe où elles ont pris naissance.

Nous savons, par contre, que lorsque apparaissent des métastases hépatiques, et probablement seulement dans ce cas, vont apparaître, parfois mais non toujours, des manifestations morbides d'intensité variable.

Ces manifestations morbides ont pour support essentiel l'hyperproduction d'un produit de sécrétion des cellules tumorales : la sérotonine.

Cette sérotonine agit d'une manière discontinue, en provoquant des crises vasomotrices.

Ces décharges sont-elles dues à des influences nerveuses, et peut-on, comme le supposent certains, établir un parallèle entre elles et les décharges d'adrénaline dues à l'excitation du système sympathique ? Certains le pensent, mais rien ne permet d'en être sûr.

Sont-elles, au contraire, provoquées par l'instabilité de complexes biologiques ? Cela paraît possible, mais n'est pas absolument prouvé.

Sont-elles dues à des perturbations métaboliques ?

Toutes ces questions sont jusqu'alors sans réponse définitive. Elles ne sont, pour la plupart, que le reflet d'hypothèses non confirmées.

Il est certain, en tout cas, qu'avec l'étude des carcinoïdoses, apparaît clairement le rôle très important d'une glande à sécrétion interne, jusqu'alors mal connue, le système argentaffine du tube digestif.

Nous ne savons pas si la sérotonine constitue l'unique hormone sécrétée par cette glande, ou si elle n'en est qu'un élément ; si son hypersecretion est la conséquence de modifications cellulaires, ou du développement d'un type particulier de cellules.

Son rôle dans la carcinoïdose nous a montré qu'elle était douée d'une action biologique très forte et nous permet de supposer que son rôle physiologique est grand. Ce rôle physiologique est très mal connu.

Il ne semble pas qu'elle intervienne directement dans la transformation maligne des cellules carcinoïdiennes. Nous avons rapporté, en effet, plusieurs cas de carcinoïdes métastatiques dans lesquels les réactions histochimiques caractéristiques de la sérotonine active étaient négatives.

L'action de la sérotonine sur le tube digestif, sur les vaisseaux, sur les bronches, sur la peau, sur le cerveau, nous montre que son influence sur l'organisme peut être très générale.

Il est permis de se demander, si dans tous ces territoires, son action ne se manifeste pas d'une façon moins évidente, et n'est pas le support d'une série de troubles neurologiques, psychiques, vasculaires, pulmonaires, digestifs, etc..., consécutifs à une influence perturbatrice neuro-endocrino-métabolique de tonalité mineure.

Peut-être pourrions-nous expliquer, soit par une hyperproduction, soit, au contraire, par un déficit en sérotonine, certaines psychopathies, certains troubles cardio-vasculaires, certaines diarrhées. Il paraît tentant de rattacher certains groupes symptomatiques à des perturbations de la sécrétion endocrine des cellules de Kulchitzki. Ainsi certains troubles post-prandiaux, rattachés avec une égale imprécision à la sympathicotomie ou à l'insuffisance hépatique, certaines dystonies coliques, certaines diarrhées, s'accompagnent souvent de migraines, de petits troubles fonctionnels cardio-vasculaires, parfois même de psychopathies mineures. Il ne paraît pas illogique de voir là les conséquences d'une dyscrinie non tumorale des cellules de Kulchitzki-Masson.

Nos connaissances actuelles sur le rôle physiologique de la sérotonine sont encore trop fragmentaires pour qu'il soit possible d'envisager son rôle pathologique en dehors de la carcinoïdose.

Nous nous sommes efforcé de dégager les caractères essentiels de cette nouvelle affection et de montrer comment la juxtaposition des efforts des uns et des autres, chacun dans leur propre spécialité, orientés dans un but commun, ont permis d'apporter quelques éclaircissements sur ce point jusqu'alors obscur de la pathologie.

Vu : le Doyen
L. BINET

Vu : le Président de thèse
J. DELARUE

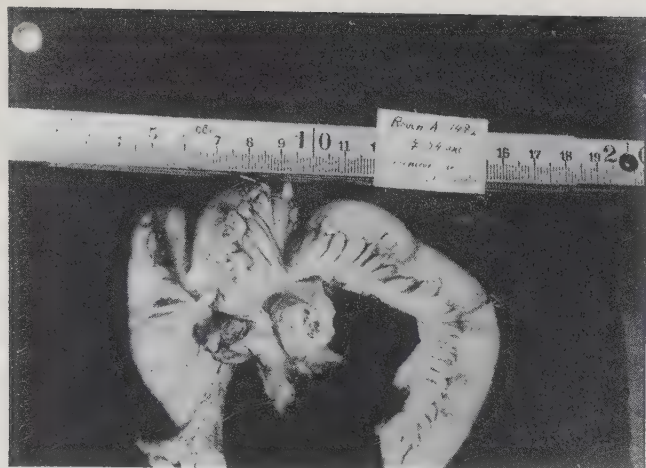
Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

Addendum .

Une nouvelle observation de carcinoïdose a été rapportée récemment à la Société Nationale de Gastro-entérologie par des auteurs rouennais et caennais Y. Geffroy, G. Rousseau, B. Le Chevrel, P. Cartier et J. Rousselot.

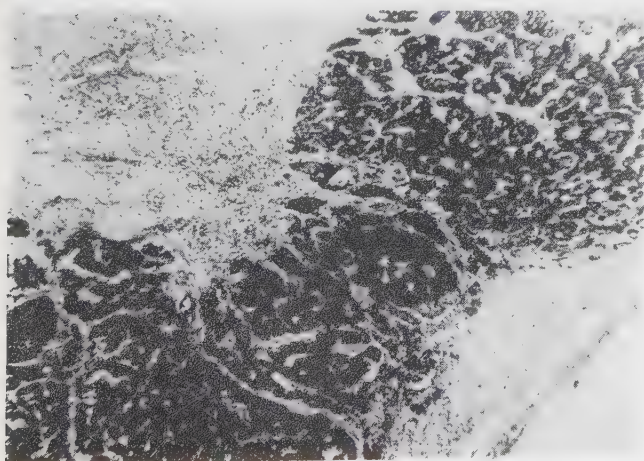
Elle fera l'objet, avec celle que nous avons rapportée, de plusieurs articles d'un prochain numéro de la Revue Pathologie et Biologie de la Semaine des Hôpitaux, auxquels participeront : Y. Geffroy, R. Laumonier, P. Cartier, P. Jouanneau, J. Schrubb et R. Laquerière.



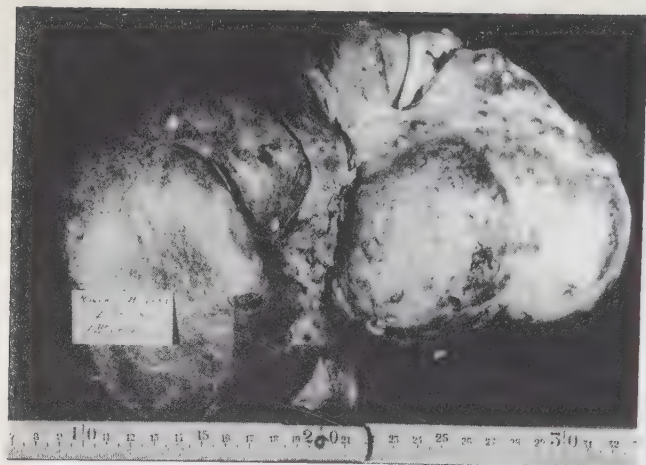
La tumeur de l'intestin
grêle.



La tumeur de l'intestin
grêle



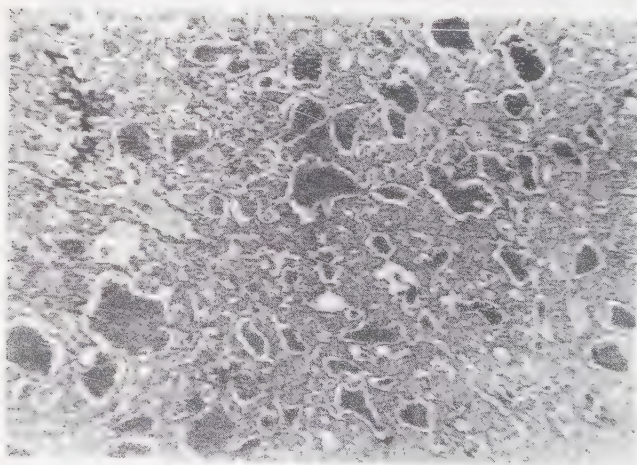
Aspect histologique de
la tumeur après impré-
gnation à l'argent.



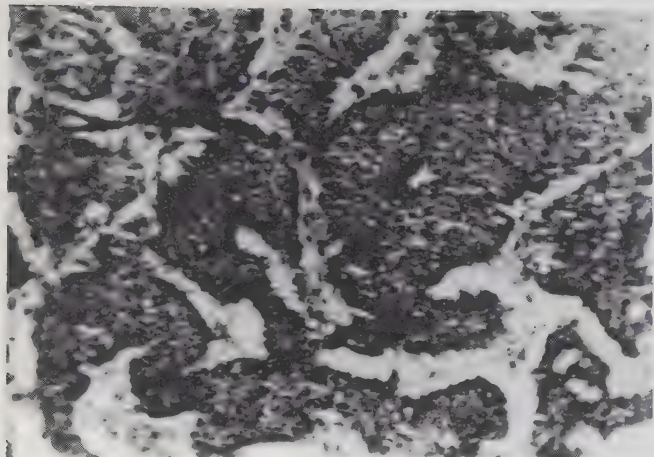
Aspect macroscopique
du foie.



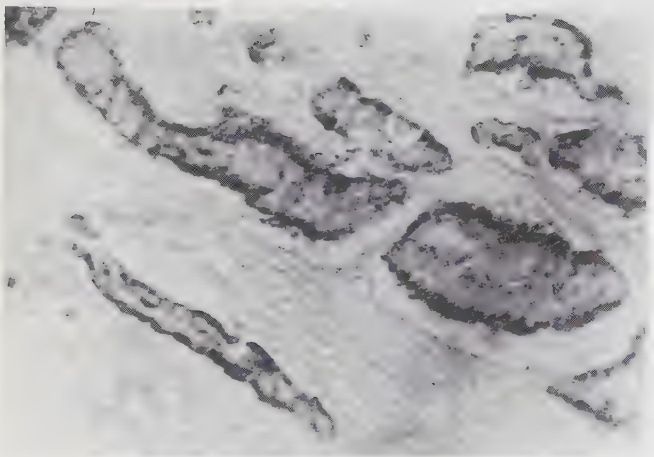
Aspect macroscopique
de la coupe du foie.



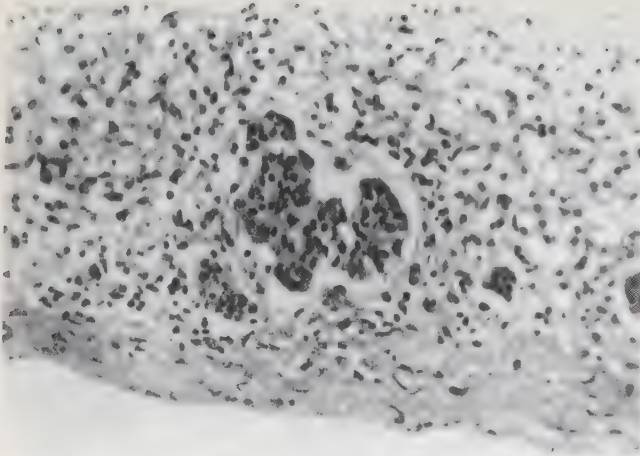
Aspect histologique du
foie avec d'importantes
lacunes.



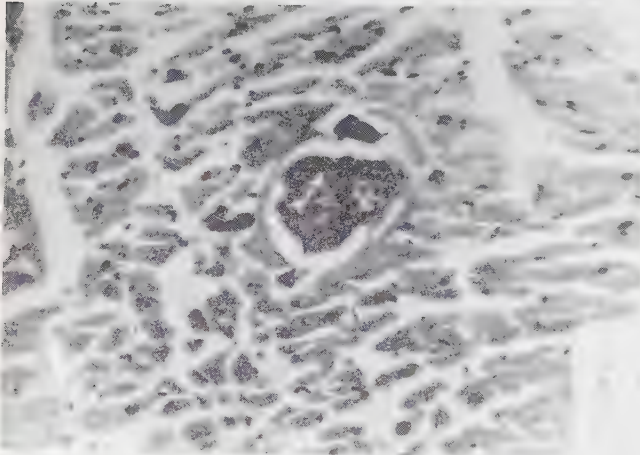
Réaction Argento-réductrice (P. Masson)
(Métastase hépatique).



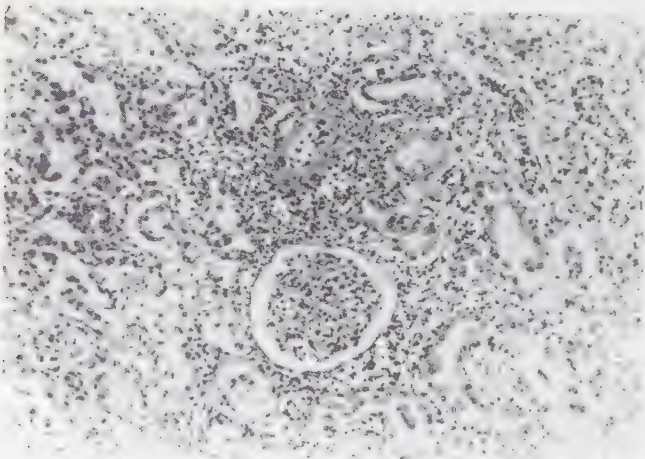
Cellules tumorales
après coloration par le
Diazoréactif



*Micrométastase sous
capsulaire dans la rate.*



*Micrométastase dans le
myocarde*



*Rein: Inflammation in-
terstitielle avec dégéné-
rescence des tubes
contournés*

BIBLIOGRAPHIE

- ALBOT (Guy), NÉZELOF (Christian), PRÉVOST (A.-C.). — Tumeur carcinoïde du bulbe duodénal. (Arch. Mal. App. Dig., 44 N° 4, p. 460-465).
- BANZET (P.). — Un cas de carcinoïde de l'intestin grêle (Journal de chirurgie, 58.1941, pp. 161-178).
- BASSET (A.), DELARUE (J.), MOUTIER (F.). — Carcinoïde du grêle avec métastase hépatique (Arch. Mal. Dig. T. 33. N° 3-4, pp. 63-66).
- BEAN (W. B.) et OLCHE D. WEINBERG (H.) (Iowa). — The syndrome of carcinoïd and acquired valve lesions of the right side of the heart (Circulation XII July 1955. N° 1, p. 1 à 6).
- BIORCK (G.), AXEN (O.), THORSON (A.). — Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiology (Ann. Heart J. 1952. N° 1. pp. 143-147).
- BLEEHEEN (N.-M.). — Precipitation by fatty food of systemic disturbance from argentaffinoma. The Lancet. (Dec. 31. 1955. p. 1362-63).
- BRANWOOD (A.-W.), BAIN (D.). — Carcinoïd tumour small intestine with hepatic metastases, pulmonary stenosis and atypical cyanosis. (The Lancet. Dec. 18. 1954. p. 1259).
- CATTAN (R.), NALLET (I.), LIBESKIND (M.), HABIB (R.), PARIËNTE (Ph.). — Carcinoïdes de l'estomac et anémie de Biermer. (Arch. Mal. App. Dig. T. 44. N° 7-8. p. 922-928).
- CHEVALIER (H.). — Traitement des embolies pulmonaires graves. (La Presse Médicale 65. N° 8. p. 156).
- DAINOW (I.). — Notes sur certaines propriétés biologiques en thérapeutique de la Nicotamide. (Dermatologica 1945. 91. N° 2-3. p. 107-113).
- DAUGHERTY (Guy-W.) et COLL. — Malignant carcinoïd with hyperserotonemia occureing spontaneously or induced by palpation of the tumor or by intravenous histamine, report of case. (Staff. Meet. Mayo. 30. N° 25. 14 dec. 1955. p. 595-601).
- DEBRAY (Charles). — Les tumeurs carcinoïdes du grêle. (Les Actualités Médicales Récentes 1957).
- DE GENNES (Lucien) et DU FOSSEY (Mathieu). — La sérotonine, un nouveau médiateur chimique. (La Presse Médicale 64. N° 46. 9 Juin 1956).
- DELAGE (J.), ROUSSELOT (J.), HOLLENDER. — Sur la forme pseudo-sarcomateuse de la tumeur argentaffine maligne de l'intestin grêle. (Ann. Ana. Path. T. 2. N° 1 Janvier-Mars 1957. pp. 65-87).
- DUNCAN (David), GARVEN (J.-D.), GIBBONS (J.-L.). — Argentaffin carcinoma of ileum with raised serum 5-Hydroxytryptamine report of a case. (British Medical Journal, Dec. 31. 1955. p. 1586).
- EYLER (W.-R.), TESLUK (H.), DRAKE (E.-H.) (Détroit). — Malignant Argentaffinoma associated with cardiovascular abnormalities. (The New England J. of Med. 254 March 22 1956. N° 12, p. 555).
- FLAMENT (F.). — Carcinoïde de l'intestin grêle et phénomènes vasomoteurs cutanés. (Acta Clinica Belgica Tome XI. Fas. 3. Sept.-oct. 1956. p. 417-422).

- FRASER (Ian). — Argentaffinoma (carcinoid tumour) with cyanosis. (The Lancet. July 23. 1955. p. 174).
- GOBLE (A.-S.), HAY (D.-R), SANDLER (M.). — 5-Hydroxytryptamine metabolism in acquired heart-disease associated with argentaffin carcinoma. (The Lancet Nov. 12. 1955. p. 1016).
- HEDINGER (C.), et GLOOR (R.). — Carcinoïde intestinal métastasiant, avec lésions des valvules tricuspides et sténose pulmonaire. (Schweiz. Med. Wchnschr. 84. 33. 1954).
- ISLER (P.) et HEDINGER (Ch.). — Metastasieren des Dünndarm carcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalsténose — ein eigenartiger Symptomenkomplex ?
- JENKINS (J.-S.), BUTCHER (P.-J.-A.). — Malignant Argentaffinome with cyanosis and pulmonary stenosis. (The Lancet. Feb. 12. 1955. p. 331).
- LEMBECK (F.). — 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumour. (Nature, 1953 172-910).
- LENNARD (Jones et SNOW (P.-I.-D.). — Metastasizing carcinoid tumours. (Gastro Enterologia 85 1956. p. 169-174).
- LETCHNER (A.). — Sérotonine. (British Med. J. 1954. 4887.593).
- LJUNG (O.). — Carcinoid associated with intense facial hyperemia. (Nordisk. Med. 1953. 50. p. 1143-1144).
- LUCIANO, FIORE, DONATI, VITTORIO et ERSAMER. — Etude de la Toxicité de la 5-Hydroxytryptamine (entéramine) sur le rein du rat. (Archiv. Path. Americ. Sept.-Oct. 1957. Vol. 33. n° 5. p. 895 à 917).
- MAC DONALD (R.-A.) (Boston). — A study of 350 carcinoids of the gastro-intestinal tract. Report of four cases of the carcinoid syndrome. (The Ann. J. Med. Dec. 1956. p. 867-878).
- MAC DONALD (R.-A.), ROBBINS (St.). (Boston). — Pathology of the heart in the carcinoid syndrome. A comparative study. (A. M. A. Archives of Pathology 63. Feb. 57. N° 2. p. 103-112).
- MAC KUSICK (Victor A.). — Carcinoid cardiovascular disease. Bull. of the John Hopkin's Hospital. 12 Août 1955).
- MAYO (C.-W.), HARDY (W.-M.) (Rochester). — Carcinoïde tumours — Report of case with ileal involvement. (Pr. st. Meet. Mayo. Clin. T. 32. N° 10. 1957. p. 254-257).
- MILLMAN (S.). — Tricuspid stenosis and pulmonary stenosis complicating carcinoid of the intestine with metastases to the liver. (An. Heart. J. 1943. 25. 391).
- MILLS (G.-Y.) (Chicago). — The syndrome of intestinal carcinoid pulmonary valvular stenosis and cutaneous flush. (Annals of Int. Med. vol. 45. Dec. 1956. N° 6. p. 1213).
- MOULONGUET (P.), DEBRAY (M.), DOBKEVITCH (S.). — Carcinoïde de l'intestin grêle. (Journal de chirurgie 58. 1941. p. 161-178).
- MOULONGUET (P.). — Carcinoïde de l'intestin grêle. (Arch. Mal. App. Dig. T. 33. N° 5-6. p. 102-104).
- PERNOW (B.), et WALDENSTROM (J.). — Paroxysmal flushing and others symptoms caused by 5-Hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours. (The Lancet 1954. Nov. 6. p. 951).
- PERRAULT (M.) et CLAVEL (B.). — Actualité de la Sérotonine. (Pathologie et Biologie, Juin 1956. p. 952-961).

- PICARD (R.), KERNEIS (J.-P.), BRUNEAU (Y.). — Aspects modernes des carcinoides gastro-intestinaux. (Arch. Mal. App. Digestif. T. 45. N° 10. Oct. 1950. p. 248-262).
- RACHET (Jean), BUSSON (André) et DEBRAY (Charles). — Maladies de l'intestin et du péritoine. (Editions Médicales Flammarion).
- RATZENHOFER et LEMBECK. — Z. F. Krebsforsch. 1954. T. 60. N° 2. p. 169-195.
- ROSENBAUM (F.), SANTER (D.), CLAUDON (D.) (Milwaukee). — Essential telangiectasia, pulmonic and tricuspid stenosis and neo-plastic liver disease. A possible new clinical syndrome. (J. Lab. and Clin. Med. December 1953. vol. 42. N° 6. p. 241).
- SCAMURRA (V.) et WILES (Ch.-E.) (Buffalo). — Primary carcinoid of the duodenum; report of a case and review of literature. (Gastro-entérology. Vol. 26. N° 5. Mai 1954. p. 789-794).
- SCHOLTE (A.-J.). — Ein Fall von Angioma telangiectaticum Cutis mit chronischer Endokarditis und malignem Dünndarmcarcinoid. (Beitrag. Path. Anat. 86 440-1931).
- SEILLÉ (G.), BUSSON (A.), POULAIN (J.). — Carcinome de l'iléon (valvule de Bauhin). (Arch. Mal. App. Dig. T. 33. N° 3-4. p. 53-56).
- SJOERDSMA (Albert), WEISSBACH (Herbert), UNDEFRIEND (Sidney) (Bethesda). — A clinical. Physiologic and Biochemical Study of Patients with malignant carcinoid. (Argentaffinoma). (The Ann. J. Med. XX Avril 1956 N° 4. p. 520 et suivantes).
- SMITH (G.), et SMITH (A.-M.). — Le rôle de la sérotonine dans l'embolie pulmonaire expérimentale. (Surg. Gyn. and Obst. 101. 1955. p. 691).
- SPAIN (M.), DAVID (Brooklyn). — Association of Gastrointestinal carcinoid. Tumour with cardiovascular abnormalities. (The Ann. J. Med. XIX Sept. 55. n° 3. p. 366-369).
- SOUPAULT (R.). — Carcinome de l'iléon terminal. (Arch. Mal. App. Dig. T. 33. N° 3-4. p. 62-63).
- THORSON (A.), BJORCK (G.), BJORKMAN (G.), WALDENSTROM (J.). — Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects) peripheral vaso-motor symptoms, broncho-constriction and an unusual type of cyanosis. (Ann. Heart J. 1954. N° 6. p. 795 et sq.).
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DELARUE (J.) et BARDIN (P.). — Physiopathologie des accidents mortels consécutifs aux embolies pulmonaires (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1936. 52. p. 840-842).
- WALDENSTROM (J.) et LJUNDBERG (E.). — Carcinoids and vaso-motoric symptoms. (Svenska Lakartidningar 1953. 50. 690).
- WALDENSTROM (J.), LJUNDBERG (E.). — Studies on the functional circulatory influence from metastasizing carcinoid (argentaffine, enterochromaffine) Tumors on their possible relation to Enteramine production. (Acta Medica Scandinavica. Vol. CL II fas. IV 1955. p. 293 et s.v.).
- WALDENSTROM (J.) (Malmo). — Diagnosis and pathology of Carcinoidosis. (Gastroenterologia 86. 451. 1956).
- WOOLNER (Lewis). — Carcinoma of The appendix comments on pathology. (Procc. Staff. Meet. Mayo. Clinic. 1953 28. I. p. 17).

